ÜBER DIE THERMISCHE ZERSETZUNG EINIGER GALLENSÄUREN.

Volker WIEDERSHEIM.

1927

ÜBER DIE THERMISCHE ZERSETZUNG EINIGER GALLENSÄUREN.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Philosophischen Fakultät

(Sektion II)

der

Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt

am 29.April 1927

von

Volker WIEDERSHEIM

aus

Freiburg i/Br.

Berichterstatter: Geh.Rat Prof.Dr.H.WIELAND.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.Juli 1927.

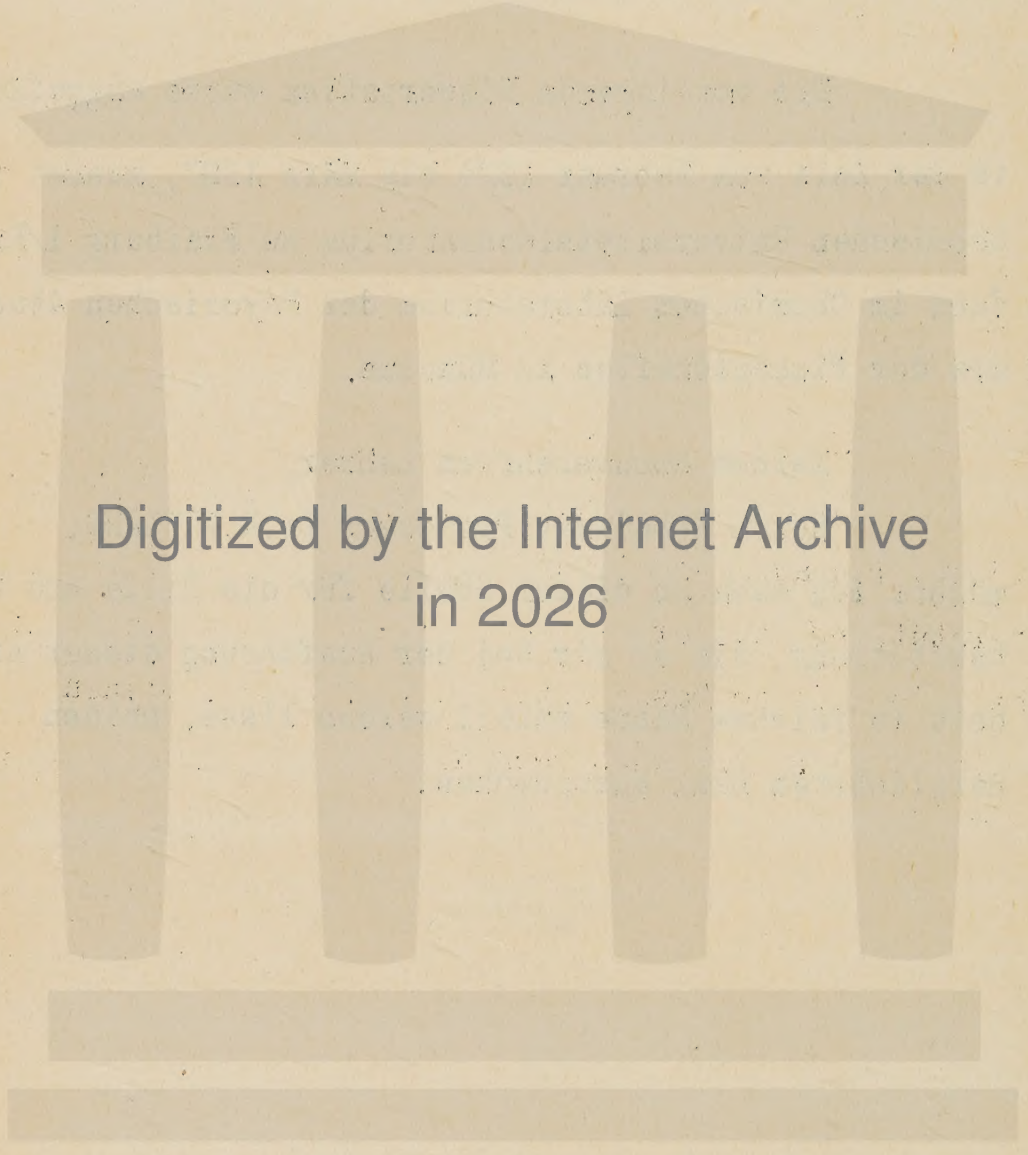
BIBLIOTHEEK
RIJKS
UNIV.
LEIDEN

Die vorliegende Dissertation wurde ausgeführt in der Zeit vom Februar 1925 bis März 1927, zuerst im Chemischen Universitätslaboratorium zu Freiburg i/Br., dann im Chemischen Laboratorium der Bayerischen Akademie der Wissenschaften zu München.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Geheimrat Professor Dr.H.WIELAND,

möchte ich auch an dieser Stelle für die Hilfe und Unterstützung, die er mir bei der Ausführung dieser Arbeit in reichem Masse zuteil werden liess, meinen herzlichsten Dank aussprechen.


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547414_0058

THEORETISCHER TEIL.

I. Einleitung.

Von den Methoden, welche durch systematischen Abbau einen Einblick in die Konstitution des Moleküls der Gallensäuren und damit verwandter wichtiger Naturstoffe gewähren, haben zwei ganz besondere Bedeutung erlangt: der oxydative Abbau und die thermische Zersetzung.

Der oxydative Abbau kann von zwei Seiten aus das Molekül angreifen, entweder

1) durch Aufspaltung der Ringe an den OH-Gruppen tragenden C-Atomen[1], oder
2) durch successiven Abbau der Seitenkette[2].

Auch die thermische Zersetzung hat auf zwei Wegen wesentlich zur Aufklärung der Konstitution des Gallensäuremoleküls beigetragen, diese sind:

1) die Wasserabspaltung aus den ursprünglichen Gallensäuren, wodurch die Zurückführung auf ein und dasselbe Grundgerüst ermöglicht wurde;[3]

---

1) H.WIELAND und Mitarbeiter, dort auch die ältere Literatur.
H. 108, 295; 108, 306; 110, 123 (1920). H. 114, 167(1921).
H. 119, 76; 120, 227; 120, 232; 123, 213; 123, 237(1922).
H. 130, 144 (1923). H. 134, 140; 134, 149; 134, 276(1924).
H. 142, 191; 148, 232 (1925).
WINDAUS und Mitarbeiter, H.140, 167 (1924); H.157, 177(1926)

2) H.WIELAND und Mitarbeiter, H. 134, 140; 134, 276 (1924); H. 161, 80 (1926).
WINDAUS und NEUKIRCHEN, B. 52, 1915 (1919).

3) H.WIELAND u.Mitarbeiter, H.80, 287 (1912); 98, 59 (1916); H.110, 123 (1920);140, 186(1924).
WINDAUS u. BOHNE, Ann. 433, 278 (1923).
BOEDECKER u. VOLK, B. 53, 1852 (1920); 54, 2489 (1921); 55, 2302 (1922).

2) die thermische Zersetzung der auf oxydativem Wege entstehenden Polycarbonsäuren[1], wobei die entstehenden Ketone und Anhydride zugleich einen sicheren Rückschluss auf die Anzahl der Glieder des betreffenden Ringes erlauben[2]. Ausser diesen beiden wichtigsten Reaktionen sei die Bildung ungesättigter Lactone aus γ und δ Ketocarbonsäuren[3] und die Anhydridbildung[4] zwischen zwei Molekülen erwähnt.

Einige einfache Beispiele auf Seite 3 mögen dies erläutern.

Jedoch verläuft die thermische Zersetzung nicht immer in der angegebenen Art und Weise. Es sind verschiedentlich neutrale Produkte isoliert worden, deren Deutung anfänglich Schwierigkeiten bereitete. Heute jedoch wissen wir, dass diesen Neutralkörpern allen ein und dasselbe Merkmal zukommt: sie enthalten einen fünften Ring, der durch Verknüpfung des Kohlenstoffatoms 7 mit dem Ende der Seitenkette entstanden ist.

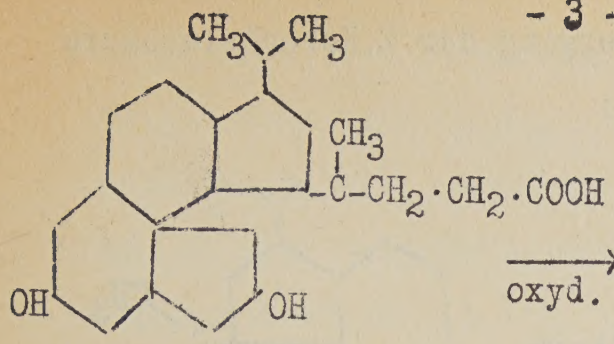
---

1) H.WIELAND u. Mitarbeiter, H. 108, 295; 108, 306; 110, 123 (1920); 114, 167 (1921); 119, 76; 120, 232; 123, 237 (1922).
WINDAUS, BOHNE u. SCHWARZKOPF, H. 140, 167 (1924).

2) BLANC, C.r., 144, 1356 (1907).
WINDAUS, HÜCKEL u. REVEREY, B. 56, 91 (1923).

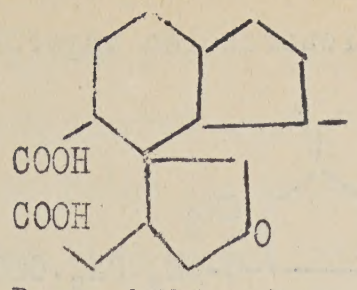
3) WIELAND u. Mitarbeiter, H. 114, 167 (1921); 123, 213 (1922); 123, 237 (1922).
WINDAUS u. BOHNE, Nachr.d.Ges.d.Wiss. Göttingen 1925,159.
Ann. 442, 7 (1925).

4) H.WIELAND u. Mitarbeiter, H. 110, 143 (1920); 142, 191 (1925).



Desoxycholsäure

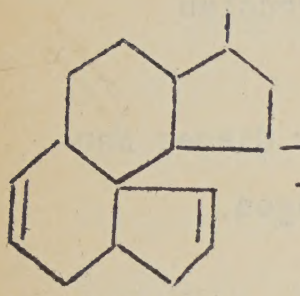
oxyd.



Desoxybiliansäure

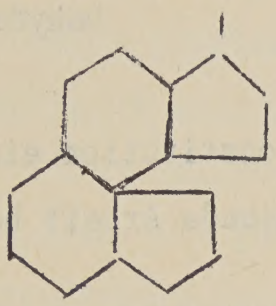
therm.Zers.

therm.Zers.

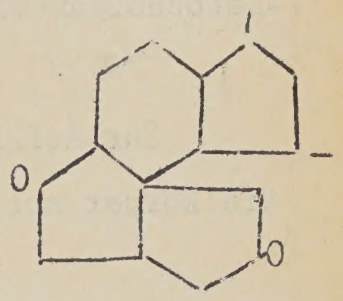


Coladiënsäure

H_2



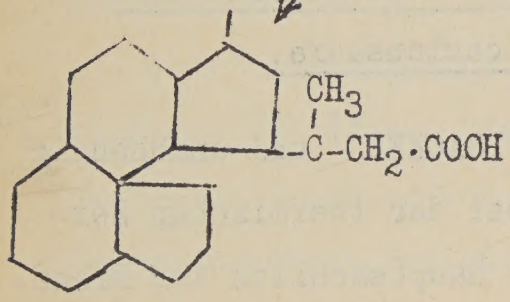
Cholansäure



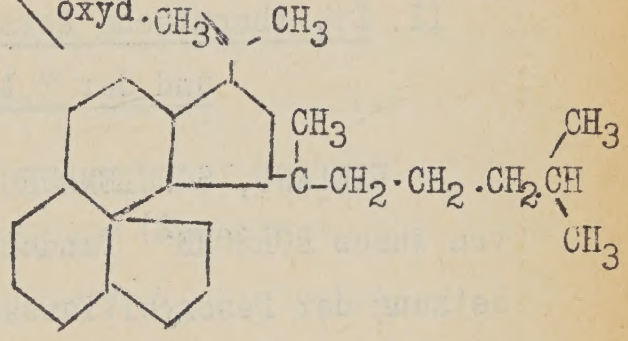
Brenzdesoxybiliansre.

oxyd.

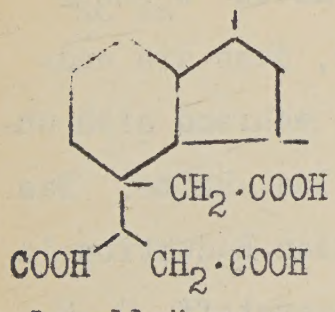
oxyd.



Norcholansäure

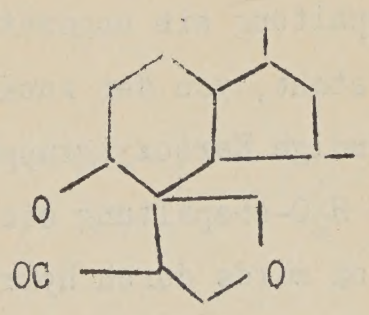


Pseudocholestan



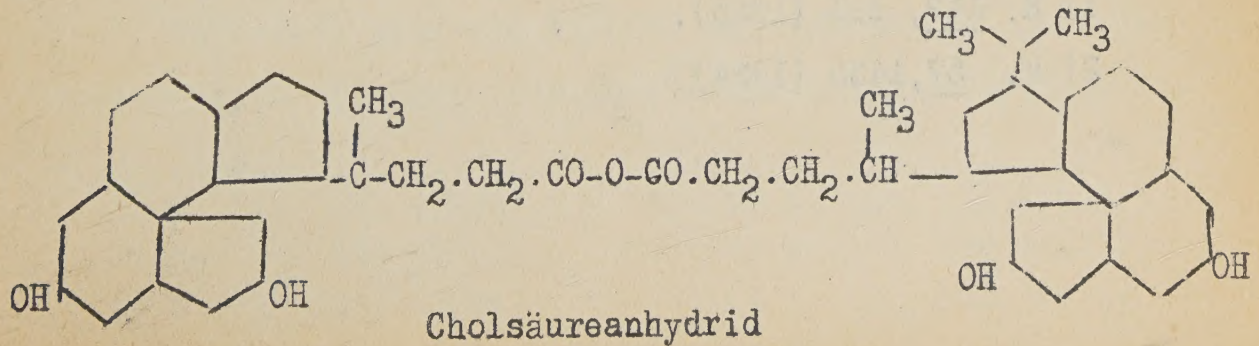
Prosolanellsäure

therm. Zers.



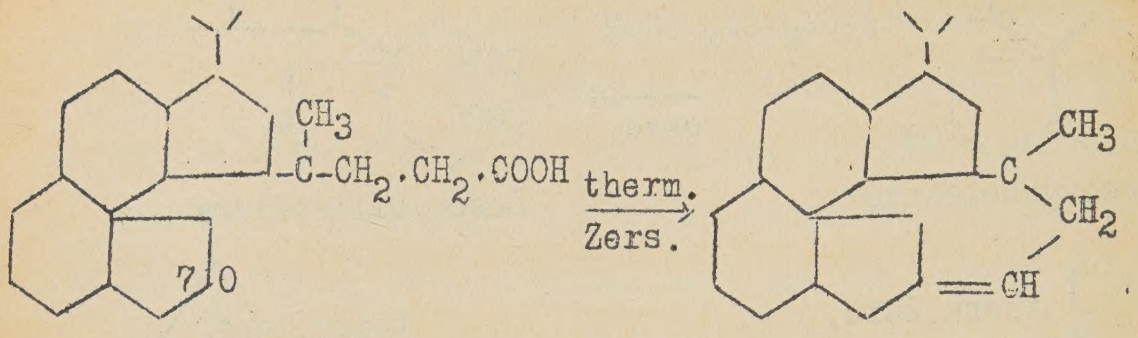
Brenzprosolanellsäure

(γ-Lacton)



Cholsäureanhydrid

Als Beispiel sei der Übergang der 7-Ketocholansäure in Dehydronorcholen angeführt:



7-Ketocholansäure Dehydronorcholen

Zur Aufklärung der Konstitution einiger dieser Neutralkörper soll die vorliegende Arbeit beitragen.

II. Die thermische Zersetzung der 7-Ketocholansäure und der 7,12-Diketocholansäure.

WIELAND, SCHULENBURG und GOTTSACKER[1] und unabhängig von ihnen BORSCHE[2] fanden, dass bei der thermischen Zersetzung der Desoxybiliansäure, die hauptsächlich zur Brenzdesoxybiliansäure führt, aus letzterer durch CO_2 und H_2O-Abspaltung ein ungesättigtes, neutrales Keton $C_{22}H_{32}O$ entsteht, von dem zunächst nur feststand, dass die endständige Karboxylgruppe abgesprengt war, während sich unter H_2O-Abspaltung ein fünfter Ring gebildet hatte. Das Keton wurde durch Hydrierung und Clemmensen-Reduktion in den entsprechenden gesättigten Kohlenwasserstoff $C_{22}H_{36}$

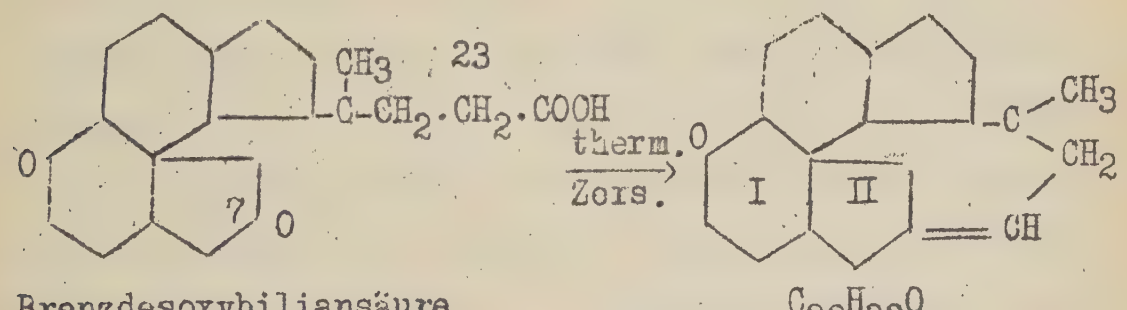
---

1) H. 142, 191 (1925).

2) B. 57,1435 (1924).

übergeführt, der 10 H-Atome weniger besitzt als der Grenzkohlenwasserstoff $C_{22}H_{46}$, es müssen also 5 Ringe in ihm enthalten sein[1]. Es liess sich vorerst nicht entscheiden, ob sich der fünfte Ring als Folge der Wasserabspaltung intranuclear in Ring I oder II gebildet hat, oder ob er durch Verknüpfung der dekarboxylierten Seitenkette mit einem geeigneten Kohlenstoffatom des Ringgerüstes, vielleicht C_7 , entstanden ist.

Dass diese letzte Annahme die richtige ist, hat schon BORSCHE[2] wahrscheinlich gemacht, denn das ungesättigte Keton lässt sich mit Anisaldehyd kondensieren, und zu derartigen Kondensationen sind nach BORSCHE und FRANK[3] nur solche Gallensäurederivate befähigt, die noch eine Karbonylgruppe in Ring I enthalten. Da ein ungesättigter Cyclopropanring innerhalb Ring II sehr unwahrscheinlich erscheint, hat eine Doppelbindung zwischen C_7 und C_{23} mehr Wahrscheinlichkeit für sich. Die Abspaltung der sonst sehr hitzebeständigen endständigen Karboxylgruppe erklärt sich dann am ungezwungensten aus der intermediären Bildung einer α,β ungesättigten Säure, die bei der hohen Temperatur Wasser verliert.



Brenzdesoxybiliansäure $C_{22}H_{32}O$

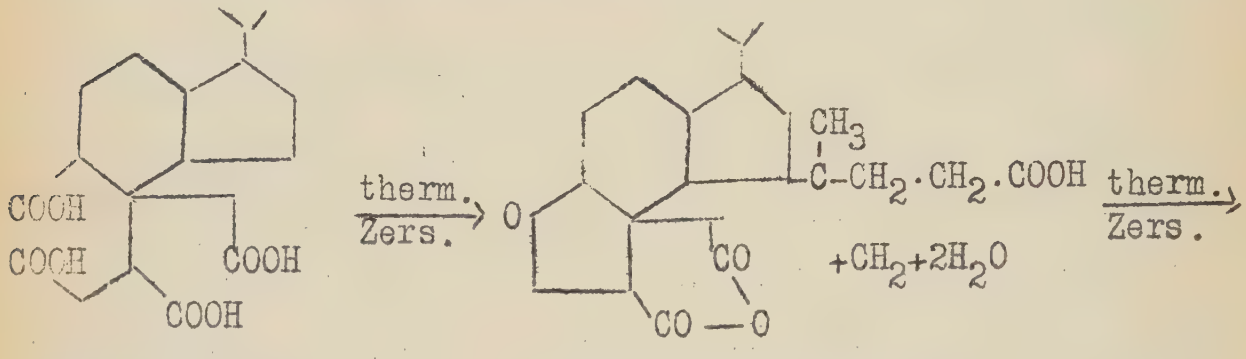
Weiterhin sind von WIELAND und GOTTSACKER[4] bei der Destillation von Choloidansäure[5] und von Chollepidansäure[6]

---

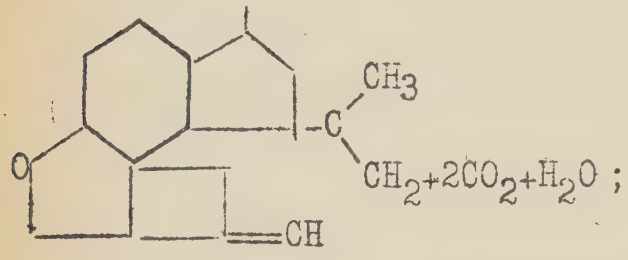
1) H. 142, 191 (1925).
2) B. 57, 1435 (1924).
3) B. 57, 1373 (1924).
4) H. 142, 191 (1925).
5) H. 108, 306 (1920).
6) H. 134, 140 (1924).

neben den entsprechenden Brenzsäuren neutrale Produkte isoliert worden, die wahrscheinlich auf die gleiche Weise entstanden sind, wie im eben angeführten Beispiel. Jedoch ist die Materialbeschaffung so schwierig, dass die genaue Untersuchung dieser Körper noch nicht in Angriff genommen werden konnte.

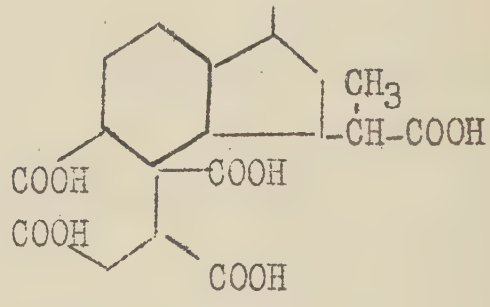
Vielleicht kommt dem aus Choloidansäure entstehenden Keton $C_{21}H_{30}O$ folgende Konstitution zu[1]:



Choloidansäure — Brenzcholoidansäure

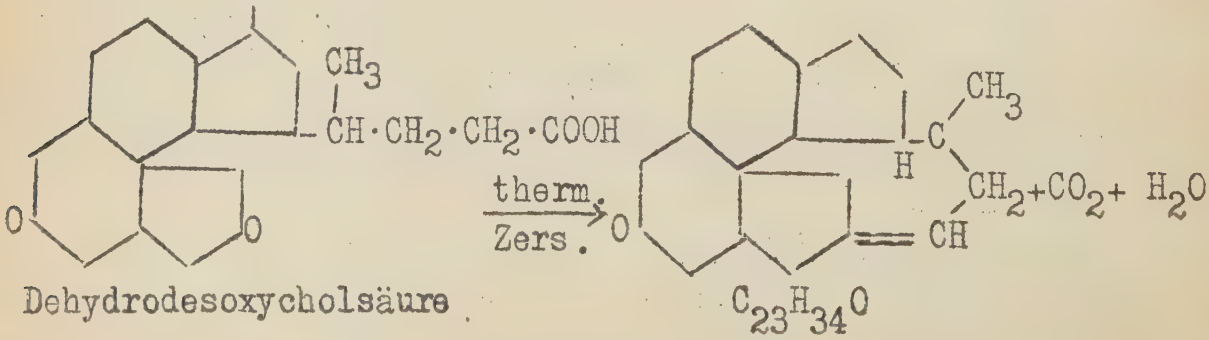


$C_{21}H_{30}O$



Chollepidansäure

WIELAND und SCHLICHTING[2] zeigten dann, dass sich auch bei der thermischen Zersetzung der Dehydrodesoxycholsäure ein ungesättigtes Keton erhalten lässt; auch hier verbot die äusserst geringe Ausbeute eine genaue Untersuchung. Höchstwahrscheinlich lässt sich seine Konstitution durch folgende Formel wiedergeben:



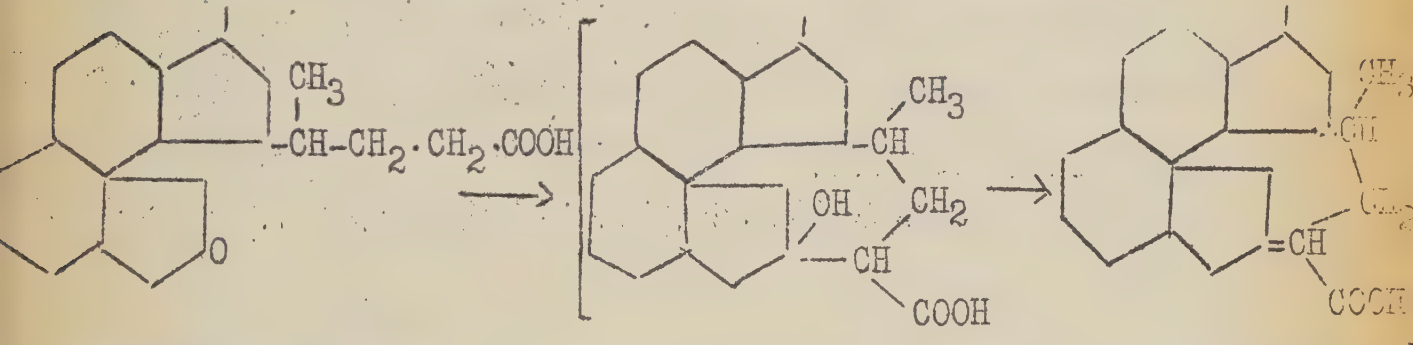
Dehydrodesoxycholsäure — $C_{23}H_{34}O$

---

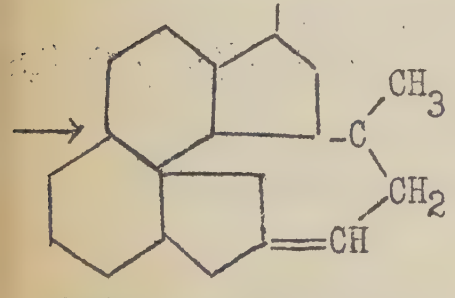
1) H.WIELAND, H.142, 191 (1925).

2) H.WIELAND u.SCHLICHTING, H.150, 267 (1925).

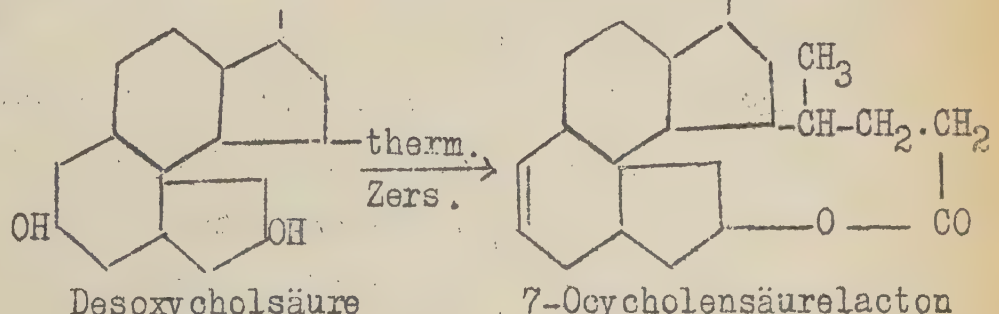
Als einfachstes Beispiel wurde im Verlauf dieser Arbeit die thermische Zersetzung der 7-Ketocholansäure aufgefunden[1], welche in einer Ausbeute von über 50 % in einen prachtvoll kristallisierten Kohlenwasserstoff $C_{23}H_{36}$, das Dehydronorcholen übergeht. Man sieht nun ganz klar, dass es die Carbonylgruppe in 7 sein muss, die unter Wasserabspaltung an dem neuen Ringschluss teilnimmt, insbesondere, nachdem WIELAND und SCHLICHTING[1] nachgewiesen haben, dass die unerwartete Lactonbildung der Desoxycholsäure ebenfalls ohne Umformung des Grundgerüstes vor sich geht. Wir haben es also mit einer Art „innerer Perkin'scher Reaktion"[1] zu tun, die dadurch zustande kommt, daß die zum endständigen Carboxyl α-ständige CH_2-Gruppe zunächst unter Aldolbildung mit dem Carbonyl in 7 reagiert. Diese ß-Oxysäure spaltet sofort Wasser ab, und die dann entstehende α, ß, ungesättigte Säure verliert bei der hohen Reaktionstemperatur CO_2.



7-Ketocholansäure Aldol α,ß unges.Säure



Dehydronorcholen



Desoxycholsäure 7-Ocycholensäurelacton

---

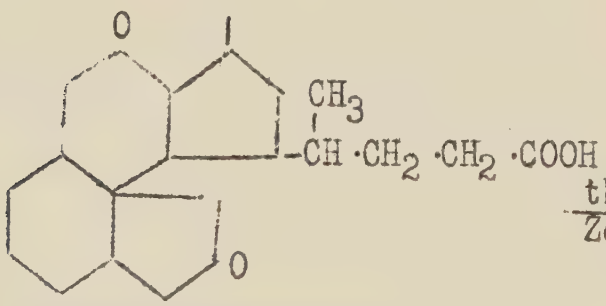
1) siehe Fußnote 2, S.6.

Dass γ, δ Ketocarbonsäuren beim Erhitzen unter Wasserabspaltung in ungesättigte Lactone, in sogenannte Enollactone, übergehen, ist schon in der Einleitung erwähnt worden. Der einfachste Fall liegt in der Lävulinsäure vor, die in die beiden Angelicalactone übergeht:[1)]

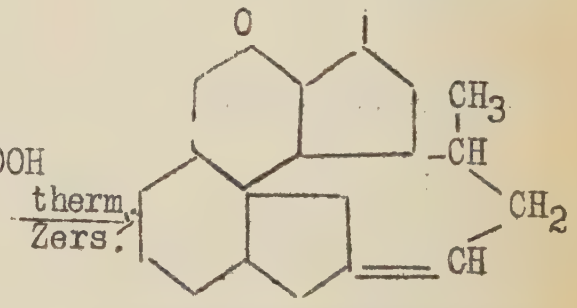
$$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH \longrightarrow CH_3 \cdot C(-O-CO)=CH-CH_2 \text{ und } CH_3-CH(-O----CO)-CH=CH.$$

Da der aus 7-Ketocholansäure entstehende Neutralkörper unverseifbar ist und die Analyse auf einen Kohlenwasserstoff stimmt, kommt ihm die Konstitution eines Enollactons nicht zu, wie zuerst angenommen worden war. Derartige „innere Perkin'sche Reaktionen", die zur Ringbildung führen, scheinen bei anderen Ketocarbonsäuren noch nicht beobachtet worden zu sein.

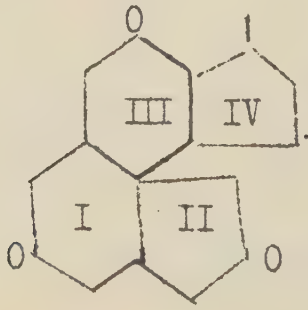
Weniger glatt als die thermische Zersetzung der 7-Ketocholansäure verläuft die Destillation der 7,12-Diketocholansäure, die zum ungesättigten Keton $C_{23}H_{36}O$ führt, und überhaupt nicht lässt sich Dehydrocholsäure in der angegebenen Art und Weise zersetzen.



7,12-Diketocholansäure



12-Keto-Dehydronorcholen



Dehydrocholsäure

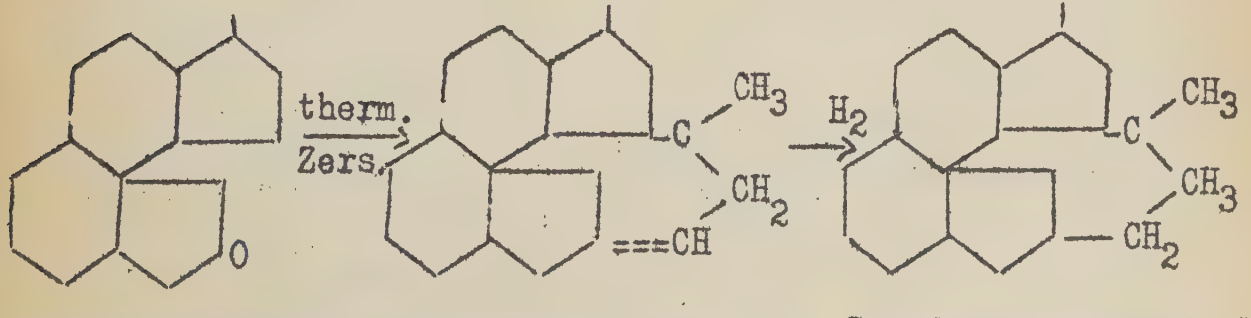
---

1) L.WOLFF, Ann.229, 248 (1885); Ann.246, 229 (1891).

Es ist also offenbar die in dem Sechsring I befindliche Carbonylgruppe, welche den neuen Ringschluß zu verhindern sucht[1], besonders wenn, wie im Falle der Dehydrocholsäure in 12 noch eine dritte Ketogruppe vorhanden ist. Dagegen wirkt die Ketogruppe im Fünfring I durchaus nicht störend auf das Zustandekommen des Ringschlusses, wie es das Beispiel der Brenzdesoxybiliansäure zeigt. Welcher Art diese Hinderung ist, ist nicht bekannt. Näheres im experimentellen Teil.

Die weitere Untersuchung des Dehydronorcholens führte zunächst zum schön kristallisierten Dihydroprodukt, dem Dehydronorcholan $C_{23}H_{38}$. Dieser gesättigte Kohlenwasserstoff hätte nun seinerseits mit dem sogenannten „Dehydrocholan" von WIELAND und BOERSCH[2] identisch sein können, bei dem auf Grund der Analysen des durch Destillation von cholansaurem Na über Natronkalk erhaltenen, gesättigten, öligen Kohlenwasserstoffs $C_{23}H_{38}$ ein neuer Ringschluß angenommen worden war. Eine Nachprüfung der Angaben von WIELAND und BOERSCH führte jedoch zum erwarteten gut kristallisierenden Kohlenwasserstoff $C_{23}H_{40}$, dem Norcholan.

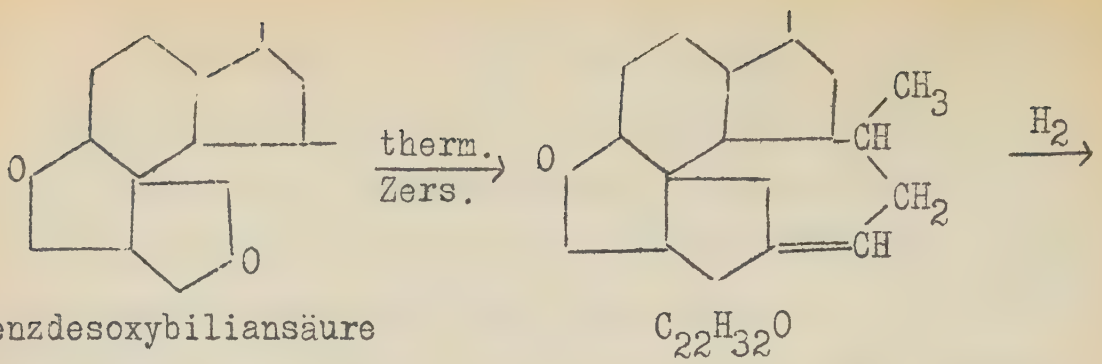
Ein Vergleich der Dichte von Norcholan und Dehydronorcholan müsste für letzteres einen grösseren Wert ergeben, da cyclische Körper ein kleineres Mol Volumen besitzen als die entsprechenden aliphatischen Ketten.



7-Ketocholansäure Dehydronorcholen Dehydronorcholan $C_{23}H_{38}$

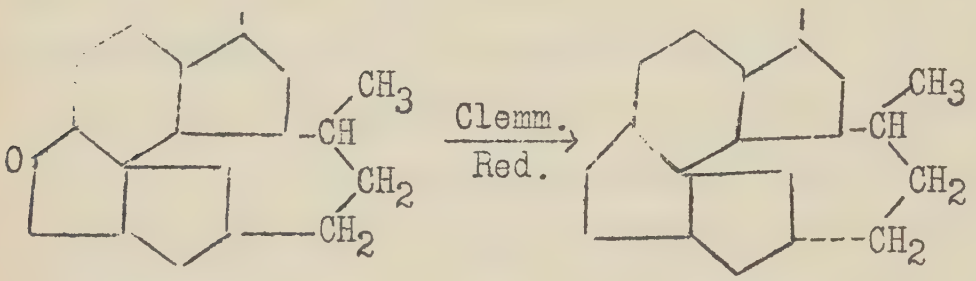
---

1) Vgl. das Beispiel der Dehydrodesoxycholsäure.
2) H.142, 191 (1925). Zur Nomenklatur vgl. WIELAND u. BOERSCH, H.106, 190 (1919).



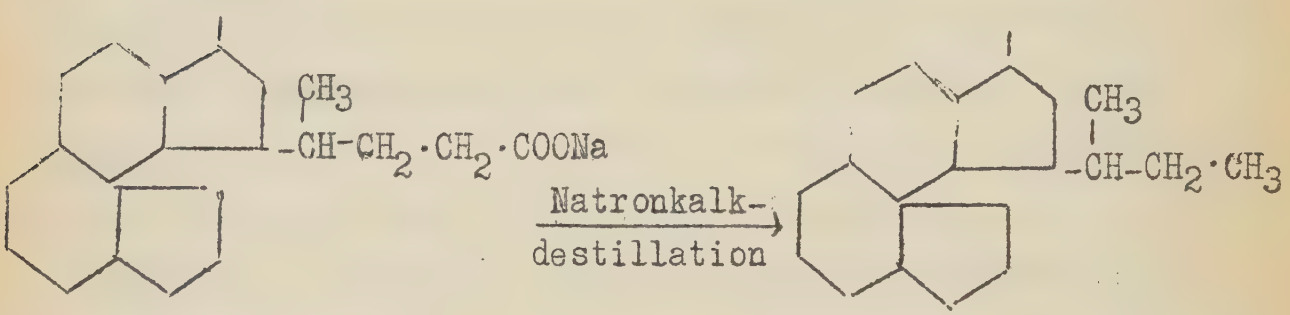
Brenzdesoxybiliansäure

$C_{22}H_{32}O$



$C_{22}H_{34}O$

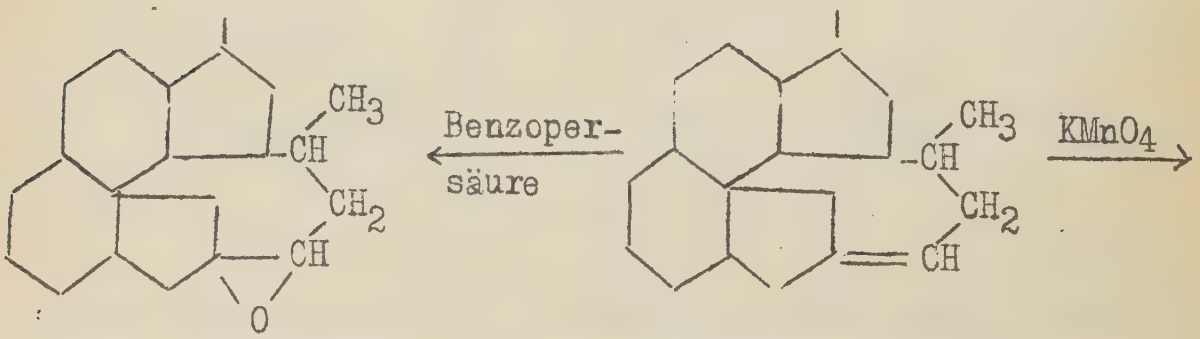
$C_{22}H_{36}$



cholansaures Natrium

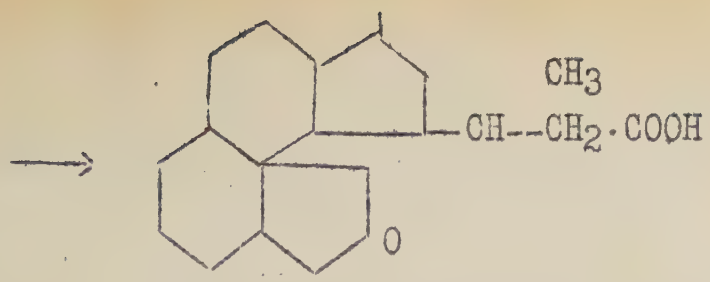
Norcholan $C_{23}H_{40}$

Auch die Einwirkung von Oxydationsmitteln auf Dehydronorcholen wurde untersucht. Mit Benzopersäure wurde ein Oxyd erhalten; die Aufspaltung durch Ozon führte zu keinen brauchbaren Produkten; dagegen ergab die Oxydation mit $KMnO_4$ die erwartete Ketosäure, die 7-Ketonorcholansäure.



Dehydronorcholenoxyd

Dehydronorcholen



7-Keto-norcholansäure

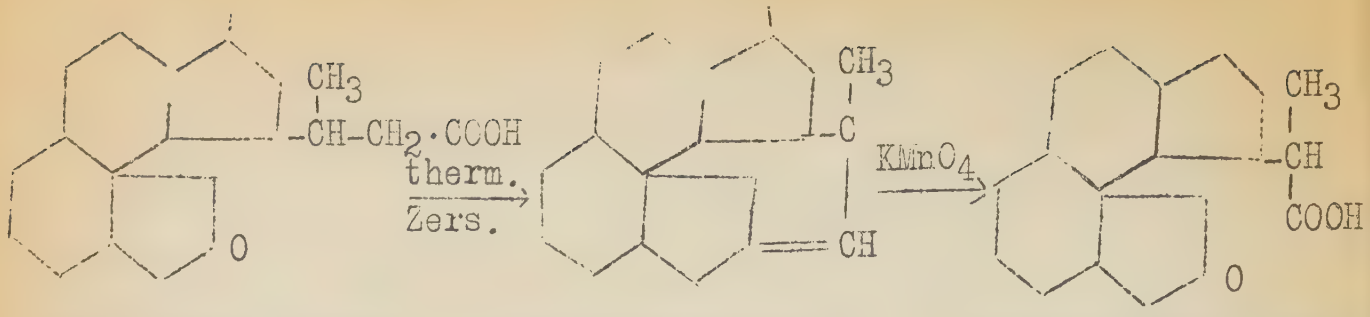
Die weitere Untersuchung der Ketonorcholansäure ist noch nicht in Angriff genommen worden. Zunächst müsste die Clemmensen-Reduktion zu Norcholansäure durchgeführt werden, womit der endgültige Beweis für die Lage-Doppelbindung zwischen C_7 und C_{23} erbracht wäre.

Die thermische Zersetzung der Ketonorcholansäure würde möglicherweise ganz analog dem Beispiel der 7-Ketocholansäure, zum Dehydro-bisnorcholen führen, das bei der Oxydation 7-Keto-bisnorcholansäure ergeben könnte. Diese letztere wird einer inneren Perkin'schen Reaktion nicht mehr zugänglich sein, da sie kein α-ständiges Methylen mehr enthält. Hier ist zu bemerken, dass die Chollepidansäure[1], deren Seitenkette derjenigen der Bisnorcholansäure entspricht, bei der Brenzreaktion doch noch einen Neutralkörper liefert, wie schon auf S. 6 erwähnt. Dass bei diesem durch innere Perkin'sche Reaktion ein Ring entstanden ist, erscheint jedoch sehr unwahrscheinlich. Eher dürften sich die vier in 1,6-Stellung befindlichen Carboxyle zu cyclischen Ketonen geschlossen haben, während C_6 als CO_2 herausfliegt. Bei der thermischen Zersetzung der Säure $C_{16}H_{24}O_8$[2] ist ein derartiger Körper allerdings noch nicht aufgefunden worden.

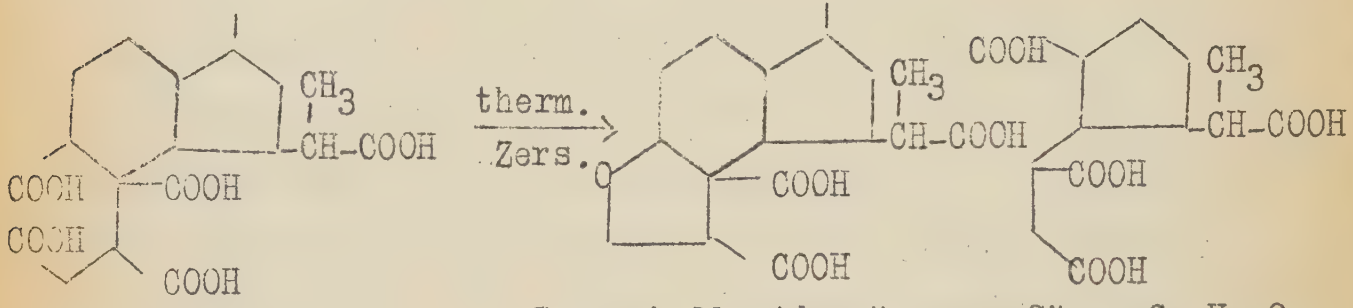
---

1) H.WIELAND, H.134, 140 (1924).

2) H.WIELAND u. SCHLICHTING, H.134, 276 (1924).



7-Ketonorcholansäure Dehydrobisnorcholen 7-Ketobisnorcholansre.



Chollepidansäure Brenzchollepidansäure Säure $C_{16}H_{24}O_8$

Eine Betrachtung des Modells zeigt, dass Dehydronorcholan und Dehydro-bisnorcholan völlig spannungslose 8 bezw. 7 Ringe enthalten.

III. Die thermische Zersetzung der Cholsäure.

Die Vakuumdestillation der Cholsäure, die in grösserem Maßstabe zur Herstellung von Cholatriënsäure ausgeführt wird, verläuft nicht ausschliesslich in dieser Richtung. Im Destillat finden sich neben noch hydroxylhaltigen Säuren ziemlich viel neutrale Produkte, Lactone, Anhydride, und Kohlenwasserstoffe.

1) Die Anwesenheit hydroxylhaltiger, ungesättigter Säuren hatten schon WIELAND und WEIL[1] auf Grund von Analysen der Mutterlaugen der rohen Cholatriënsäure wahrscheinlich gemacht. Die Vermutung, dass das Hydroxyl in 7, das in dem als besonders reaktionsträge

---

1) H. 80, 287 (1912). PIETTRE, C.r. 148, 1780 (1909).

bekannten Fünfring II steht, erhalten bleibt[1], bestätigte sich, indem es gelang, die entsprechende gesättigte Säure, Isolithocholsäure, als Lacton nachzuweisen.

2) Bei der Destillation der Desoxycholsäure hatten WIELAND und SORGE[2] neben Choladiensäure einen ihr isomeren, neutralen Körper aufgefunden, der dann als das Lacton der 7-Oxycholensäure erkannt wurde[3]. Die Hydrierung führte zum 7-Oxycholansäurelacton, das sich zur Isolithocholsäure aufspalten liess. Letztere lässt sich sehr leicht wieder in ihr Lacton zurückführen, ihre Konstitution wurde durch Überführung in 7-Ketocholansäure scharf bewiesen[4]. Auch hier hat sich also der unerwartete Ringschluss ohne Umformung des Grundgerüstes vollzogen.

Bei der Destillation der Cholsäure bildet sich ein ganz analog gebautes Lacton. Die Darstellung des kristallisierten 7-Oxy-choladiensäurelactons gelang allerdings nicht, wohl aber liess sich das hydrierte Produkt in kristallisierter Form fassen. Die thermische Zersetzung von 200 g Cholsäure ergab jedoch nur so wenig kristallisiertes hydriertes Lacton, dass es durch Umkristallisieren nicht auf den richtigen Schmelzpunkt gebracht werden konnte.

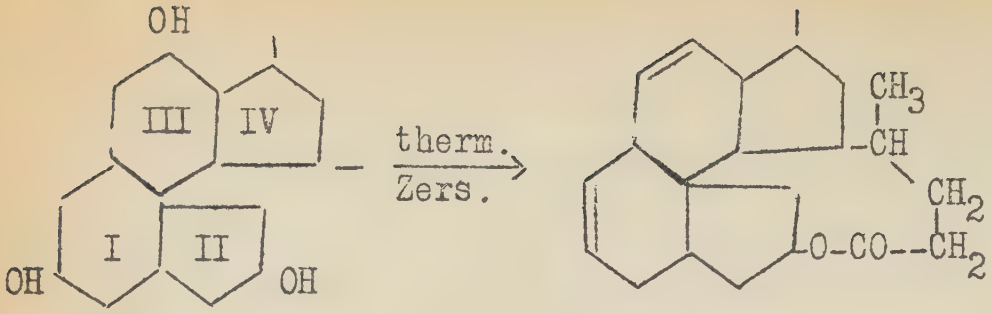
---

1) Vgl. auch: BOEDEKER u. VOLK, B.53, 1852 (1920); 54, 2489 (1921); 55, 2302 (1922).

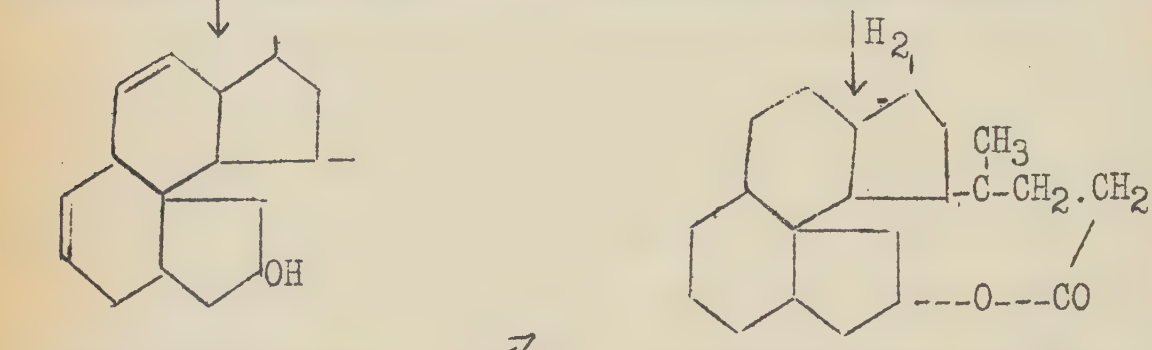
2) H. 98, 59 (1916).

3) H.WIELAND, H.142, 191 (1925).

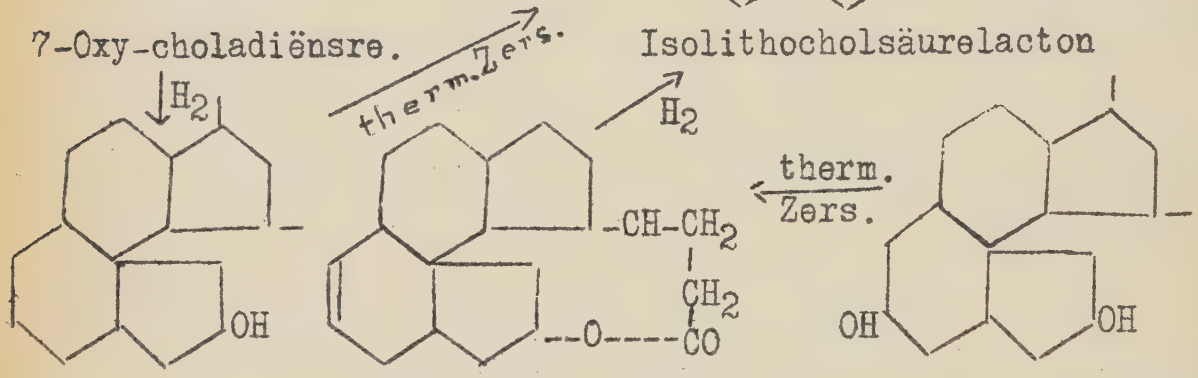
4) H.WIELAND u. SCHLICHTING, H.150, 267 (1925). Über die Bedeutung des Lactonringschlusses, s.S.17.



Cholsäure | therm.Zers. 7-Oxycholadiënsäurelacton



7-Oxy-choladiënsre. Isolithocholsäurelacton



Isolithocholsre. 7-Oxycholensäure-lacton Desoxycholsäure

Während sich Isolithocholsäure ganz glatt in ihr Lacton überführen lässt[1], verschiebt offenbar die im Ring I der Desoxycholsäure zuerst entstandene Doppelbindung die räumliche Lage von Ring II zu Ungunsten des Lactonringschlusses[1], und in noch höherem Maße wirken die in Ring I und III der Cholsäure entstehenden Doppelbindungen sterisch hindernd auf die Lactonbildung. Lactone mit mehr als 7 Ringgliedern waren bisher noch nicht mit Sicherheit bekannt geworden[2]; in neuester Zeit hat M.KERSCHBAUM[3] als Träger des Moschusduftes

---

1) WIELAND u. SCHLICHTING, H.150, 267 (1925).
2) Auch Oenantholacton scheint beständig zu sein. BAEYER, VILLIGER, B.33 862 (1900); I.v.BRAUN, B.39, 4362 (1906).
3) B. 60, 902 (1927).

ein Lacton mit 17 Gliedern, im Öl der Angelicawurzel ein solches mit 16 Ringgliedern aufgefunden.

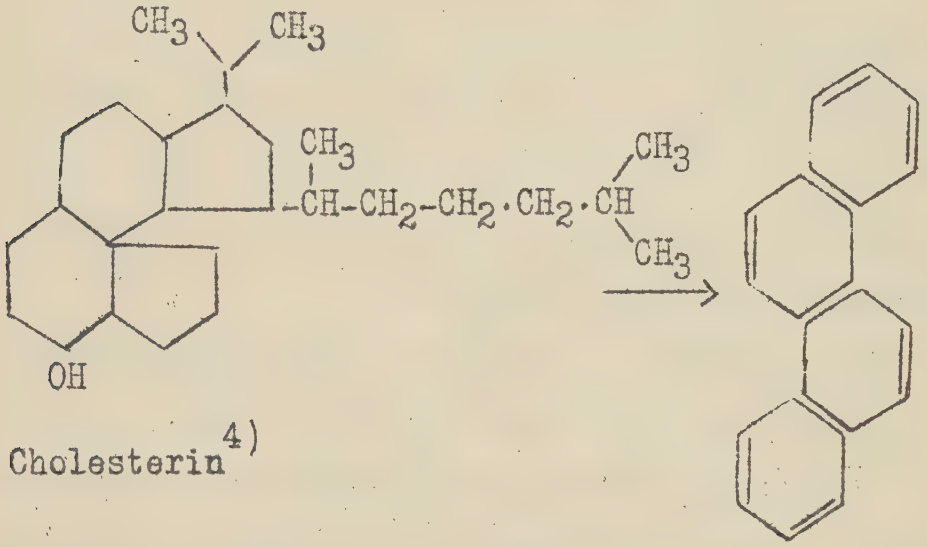
3) Dass bei der thermischen Zersetzung der Cholsäure zunächst unter H_2O-Abspaltung zwischen zwei Molekülen das Anhydrid und sogenannte Dyslysine[1] entstehen, die dann bei höherer Temperatur wieder zerfallen und in Cholatriensäure übergehen, haben WIELAND und BOERSCH[2] nachgewiesen. Doch kann das Anhydrid in geringem Maße auch unzersetzt überdestillieren[3]. Es liess sich, wenn auch nur in unreiner Form, anscheinend mit ungesättigten Anhydriden gemischt, im Destillat der Cholsäurezersetzung nachweisen.

4) Die thermische Zersetzung der Cholsäure kann auch in ganz anderer Richtung verlaufen, indem unter Absprengung der endständigen Carboxylgruppe und wahrscheinlich einiger Kohlenstoffatome der Seitenkette unverseifbare Produkte, in der Hauptsache Kohlenwasserstoffe, entstehen. O.v.FÜRTH und LENK[4], die die thermische Zersetzung der Cholsäure bei Atmosphärendruck vornahmen, haben im wesentlichen nur Kohlenwasserstoffe erhalten. Durch Destillation des Zersetzungsproduktes mit überhitztem Wasserdampf erhielten sie einen öligen Kohlenwasserstoff, in dem sie einen Verband von 12 bis 17 C-Atomen annahmen, und stellten auch Vermutungen über seine Konstitution auf. Die thermische Zersetzung des Cholesterins liefert petroleumartige, optisch aktive Produkte[5]. Mehr Erfolg hatten DIELS und GÄDKE, denen

---

1) Vgl. MYLIUS, B. 20, 1977 (1887).
2) H. 110, 143 (1920).
3) Auch das Anhydrid der Brenzdesoxybiliansäure kann unzersetzt destilliert werden.
H.WIELAND u.SCHLICHTING, H.142, 191 (1925).
4) Biochem. 26, 406 (1910).
5) WINDAUS, B.37, 2028 (1904).

es gelang, durch Dehydrierung des Cholesterins mit Palladiumkohle bei hoher Temperatur zum Chrysen zu gelangen[1], während H.FISCHER und TREIBS[2] durch Zersetzen von Cholesterin und eines von MAUTHNER und SUIDA[3] erhaltenen Abbauproduktes am Glühdraht Naphtalin, Styrol und höhere Kohlenwasserstoffe erhielten.



Cholesterin[4]

Chrysen

Jedoch erscheint es nicht wahrscheinlich, dass das Chrysen noch das unveränderte Grundgerüst des Cholesterins enthält. Offenbar sind die beiden vorhandenen Fünfringe, wie wir sie nach der letzten Formulierung von WIELAND, SCHLICHTING und JACOBI[4] annehmen müssen, bei der Aromatisierung in Sechsringe übergegangen.

DIELS[5] glaubt, dass diese Ringerweiterung vielleicht analog der von ZELINSKY, FATEJEW und TIETZ[6] entdeckten Umlagerung des Systems des Dicyclopentyls in Decahydronaphtalin verläuft.

---

1) B. 58, 1231 (1925); 60, 140 (1927).
2) Ann. 446, 241 (1926).
3) M. 17, 41 (1896).
4) H.161, 80 (1926).
5) B. 60, 140 (1927).
6) B. 59, 2580, 2590 (1926).

Auch bei der thermischen Zersetzung der Cholsäure unter vermindertem Druck entsteht ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen und noch sauerstoffhaltigen, unverseifbaren Produkten, aus dem sich nichts Einheitliches isolieren liess (Näheres im experimentellen Teil).

IV. Ergebnisse und Schlussbetrachtung.

Die wichtigsten Resultate der vorliegenden Arbeit sind folgende:

1) Die Konstitution der bei der thermischen Zersetzung einiger 7-Ketosäuren entstehenden Neutralkörper kann mit ziemlicher Sicherheit als erwiesen betrachtet werden.

2) Bei der Destillation von cholansaurem Natrium über Natronkalk entsteht Norcholan von der Zusammensetzung $C_{23}H_{40}$.

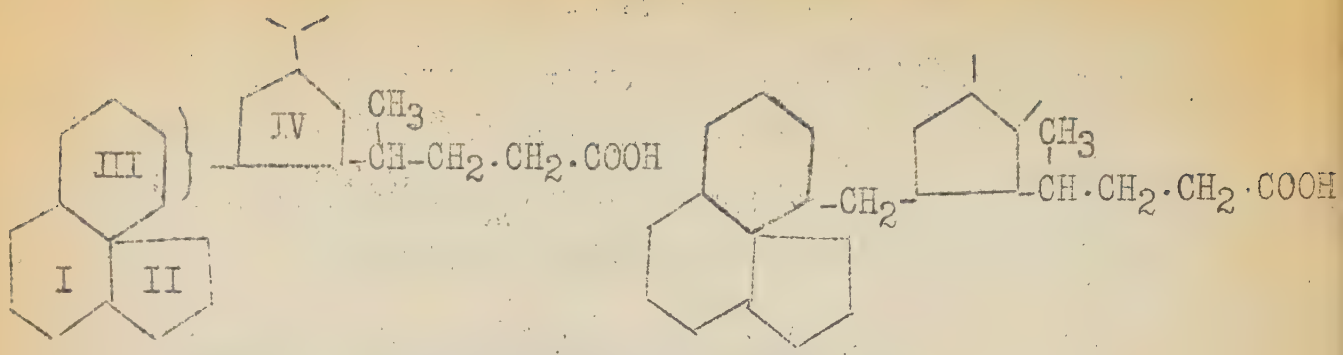
3) Auch die Cholsäure bildet ein Lacton.

Die durch thermische Zersetzung von 7-Ketosäuren und 7-Oxysäuren entstehenden Neutralkörper zeichnen sich, wie schon in der Einleitung erwähnt, dadurch aus, dass sie einen fünften Ring enthalten, der sich entweder aus 8 Kohlenstoffatomen oder 9 Kohlenstoffatomen und einem Sauerstoffatom zusammensetzt. Diese merkwürdigen Ringsysteme verdienen aus zwei Gründen besonderes Interesse:

Erstens kommt ihnen für die Erforschung der Konstitution der Gallensäure einige Bedeutung zu, denn es erscheint nach der Leichtigkeit, mit der sich diese Ringe bilden, nicht wahrscheinlich, dass der 4. Fünfring mit nur einem C-Atom an C_{10} oder C_{11} geknüpft ist, und noch unwahrscheinlicher erscheint die Verknüpfung des 3. und 4.Ringes durch eine Methylenbrücke[1]:

---

1) WIELAND, SCHLICHTING u. JACOBI, H.161, 80 (1926).

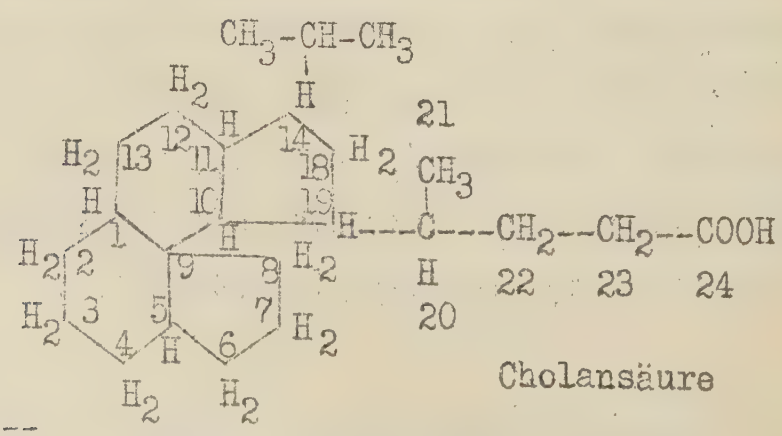


Cholansäure

Insbesondere deutet der glatte Übergang der Isolithocholsäure in ihr Lacton und der 7-Ketocholansäure in Dehydronorcholen darauf hin, dass die vier Ringe fest miteinander verbunden sind, wodurch die räumliche Lage der Seitenkette in der Richtung nach C_7 festgelegt wird[1].

Die Carboxylgruppe kommt dann so nahe an C_7 heran, dass die Lactonbildung mit Leichtigkeit erfolgen kann, während die sonst gewöhnliche Wasserabspaltung zur ungesättigten Säure ganz in den Hintergrund tritt. Das Gleiche gilt für C_{23} bei der inneren Perkin'schen Synthese.

WIELAND, SCHLICHTING und JACOBI[1] kommen auf Grund dieser Überlegungen zu folgender Konstitutionsformel des Gallensäuremoleküls, worin nur die Stellung von C_{15}, C_{16} und C_{17} noch ungeklärt ist.



Cholansäure

---

1) WIELAND, SCHLICHTING u. JACOBI, H. 161, 80 (1926).

Zweitens kommt den eben beschriebenen Ringsystemen auch allgemeineres Interesse zu, denn sie bilden wiederum einen Beweis dafür, dass auch Ringe mit mehr als 7 Gliedern sich leicht bilden und sehr wohl beständig sein können[1], wie RUZICKA in seinen Arbeiten über hochgliedrige Ringsysteme gezeigt hat[2].

Höhere als 7 Ringe haben sich durch direkten Ringschluß[3] aus aliphatischen Verbindungen bis jetzt nur durch Destillation der Calcium- und Thoriumsalze der entsprechenden Dicarbonsäuren erhalten lassen[2]. Die innere Perkin'sche Synthese hat in gewissen Fällen ebenfalls durch direkten Ringschluß glatt zur Bildung eines Achtringes geführt, wobei jedoch (wie schon vorhin erwähnt) hervorgehoben werden muss, dass das tetracyclische Ringsystem, dem 5 C-Atome des neuen Ringes angehören, dem Ringschluß nicht den gleichen Widerstand entgegensetzt wie eine rein aliphatische Kette[4].

Daraus ergibt sich als Voraussetzung, dass nur bei solchen Ketosäuren, welche 4 Ringe so kondensiert enthalten, wie es im Gallensäuremolekül der Fall ist, eine innere Perkin'sche Synthese eintreten kann, wobei die Anzahl und Art der Ringglieder nicht gleich zu sein braucht.

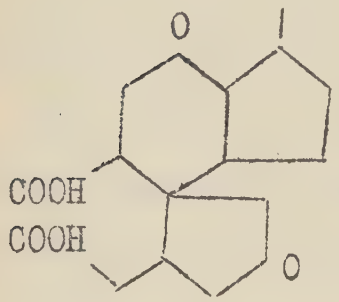
Biliansäure[5], Ciliansäure[5], Isociliansäure[6], Diketodicarbonsäure $C_{23}H_{34}O_6$[7], Solanellsäure[8], Nor-

---

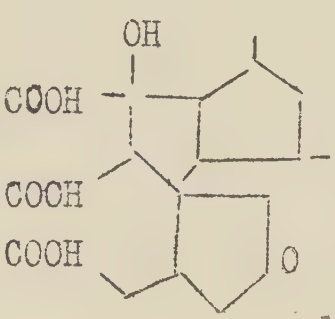
1) Über den Zusammenhang zwischen Leichtigkeit der Ringbildung und Ringbeständigkeit, siehe RUZICKA, Helv. IX, 499 (1926).
2) Helv.IX, 230, 249, 339, 389, 399, 499 (1926).
3) Über Ringerweiterung des Siebenringes zum Achtring, vgl. z.B. O.WALLACH, Ann.353, 318 (1907).

4) RUZICKA, Helv.IX, 511, Anm.1 (1926).
5) v.FÜRTH u. LENK, Biochem. 26, 406.
6) H.WIELAND u. Mitarbeiter, H. 130, 144 (1923).
7) H. 108, 295 (1920).
8) H. 114, 167 (1921).

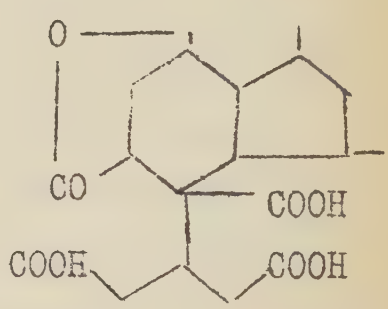
solanellsäure[1], Biloidansäure[2] und Norcholoidansäure[3] haben bei der thermischen Zersetzung keine derartigen Produkte ergeben (Die letzten vier sind zwar keine 7-Ketosäuren, doch können 2 Carboxylgruppen unter Anhydridbildung den Ring II wieder schliessen, vgl. das Beispiel der Choloidansäure auf S.6). Diese Säuren besitzen eben alle nicht mehr das tetracyclische Grundgerüst, die Ringe sind teils geöffnet, teils zerstört. Dagegen müssten sich bei der thermischen Zersetzung von Prosolanellsäure[4], Isodesoxybiliansäure[5], Pseudocholoidansäure[6] und den offenen Säuren aus 7-Ketocholansäure[7] und Brenzisodesoxybiliansäure[8] neben den entsprechenden Brenzsäuren die daraus entstehenden Neutralkörper mit einem fünften Ring fassen lassen, wenn nicht die vorhandenen Ketogruppen[9] und Doppelbindungen hindernd wirken und genügende Materialmengen eingesetzt werden können.



Biliansäure



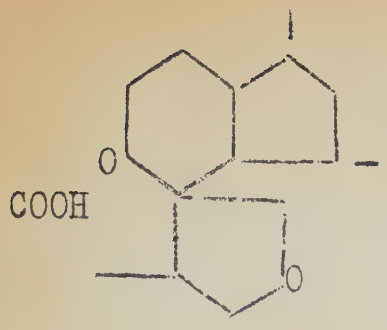
Ciliansäure[10]



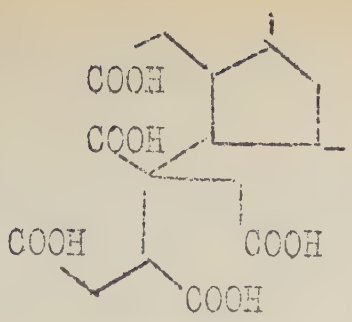
Isociliansäure[10]

---

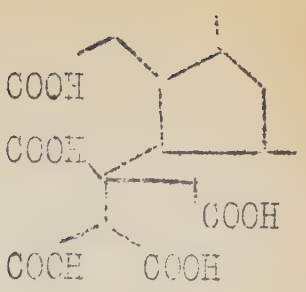
1) H. 114, 167 (1921).
2) H. 123, 213 (1922).
3) H. 120, 232 (1922).
4) H. 114, 167 (1921).
5) H. 108, 295 (1920).
6) H. 161, 80 (1926).
7) H. 110, 123 (1920).
8) H. 120, 232 (1922).
9) Vgl. das Beispiel der Dehydrocholsäure auf S.9.
10) nach der Formulierung von BORSCHE u. FRANK, B. 60, 723 (1927).



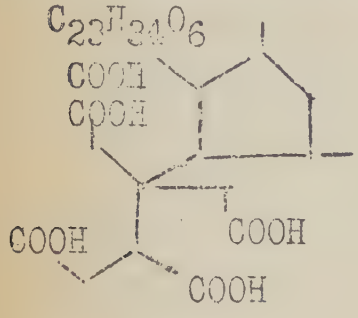
Diketodicarbonsäure



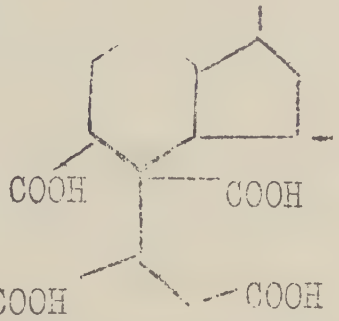
Solanellsäure



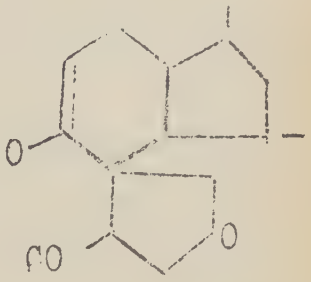
Norsolanellsäure



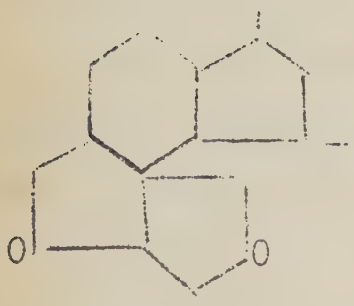
Biloidansäure



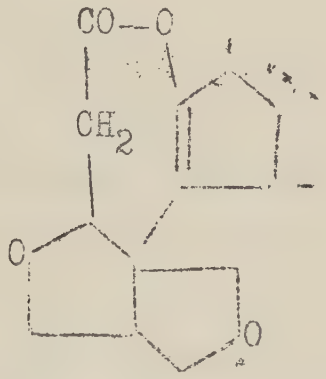
Norcholoidansäure



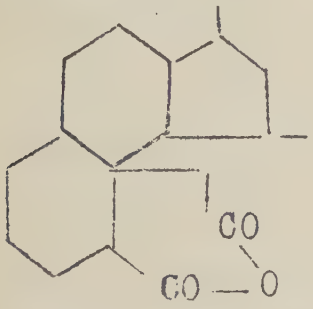
Brenznorsolanellsre.



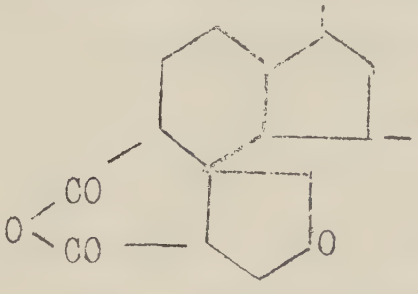
Brenzisodesoxybiliansäure



Brenzpseudocholoidansäure



Brenzsäure aus der offenen Säure aus 7-Ketocholsäure



Brenzsäure aus der offenen Säure aus Brenzisodesoxybiliansäure.

EXPERIMENTELLER TEIL.

1. Darstellung von 7-Ketocholansäure.

Durch vorsichtige Oxydation erhält man aus Desoxycholsäure Dehydrodesoxycholsäure, welche sich durch partielle Reduktion in 7-Ketocholansäure überführen lässt. Da die von WIELAND und SORGE[1] und PREGL[2] angegebenen Methoden zur Darstellung von Dehydrodesoxycholsäure bei grösseren Ansätzen versagten, handelte es sich zunächst darum, das Verfahren so weit zu verbessern, dass es die präparative Darstellung grösserer Mengen Dehydrodesoxycholsäure ermöglichte. Folgendes Verfahren führte zum Ziel:

In einem 3-Liter-Filtrierstutzen, der von aussen mit Eis gekühlt wird, werden, ohne vorher in der Wärme zu lösen, 50 g fein gepulverte Desoxycholsäure in 500 ccm Eisessig suspendiert. Sobald die Temperatur unter 10° gefallen ist, lässt man unter dauerndem Turbinieren eine Lösung von 30 g CrO_3 in 300 ccm Eisessig tropfenweise aus einem Scheidetrichter zufliessen. Die Temperatur der Reaktionsflüssigkeit soll möglichst tief bleiben, auf jeden Fall immer unter 10°. Nach etwa 1 ½ Std. ist das Eintropfen der Oxydationsflüssigkeit beendet, man lässt noch 2 Stdn. in Eiskühlung stehen, dann 18 Stdn. bei Raumtemperatur. Hierauf lässt man wiederum unter Eiskühlung und dauerndem Turbinieren zunächst eisgekühlte, wässrige schweflige Säure aus einem grossen Scheidetrichter tropfenweise zufliessen, bis die Farbe der Lösung rein grün erscheint, dann eisgekühltes Wasser, bis das

---

1) H. 97, 1 (1916). 2) H. 65, 159 (1910).

Gesamtvolumen etwa 3 Liter beträgt, was mehrere Stunden Zeit erfordert. Die Dehydrodesoxycholsäure hat sich dann als feines kristallines Pulver am Boden des Gefässes abgesetzt. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus 50 % Eisessig umkristallisiert. Man erhält so 32 g (= 64 %) Dehydrodesoxycholsäure vom Schmelzpunkt 182-183°, die für die Verarbeitung zu 7-Ketocholansäure genügend rein ist.

Die partielle Clemmensen Reduktion der Dehydrodesoxycholsäure zu 7-Ketocholansäure gelingt nicht immer nach der von WIELAND und BOERSCH[1] angegebenen Vorschrift, da der Prozess leicht diese Stufe überschreitet und direkt zur Cholansäure führt. Dagegen lässt sich die Monoketosäure bequem erhalten, wenn man die Reduktion mit nicht amalgamiertem Zink vornimmt[2].

5 g Dehydrodesoxycholsäure vom FP 182°, in 60 ccm Alkohol gelöst, werden mit 50 g Zinkstangen in etwa 3 cm langen Stücken und insgesamt 150 ccm HCl konz. im Schliffkolben am Rückflusskühler auf dem Wasserbad gekocht. Die Salzsäure wird in kleinen Mengen, je 10 ccm pro Stunde, zugegeben, sodass die ganze Reduktion 15 Stdn. dauert. Man lässt die klare Lösung erkalten, worauf der Ketocholanester sich als weisse Kristallmasse abscheidet. Die Flüssigkeit wird abgegossen, den Ester löst man in Äther und wäscht die Lösung erst mit Wasser, dann mit verdünnter Sodalösung. Freie Ketocholansäure wird als schwerlösliches Na-Salz abgeschieden, durch Ansäuern lässt sich daraus Ketocholansäure gewinnen. Die ätherische Ketocholanesterlösung wird mit $CaCl_2$ getrocknet, auf ein kleines Volumen eingeengt, worauf der Ester in prächtigen Kristallen herauskommt. Er wird abgesaugt und mit etwas Äther

---

1) H. 106, 198 (1919).
2) WIELAND u. SCHLICHTING, H. 150, 267 (1925).

gewaschen, 4,7 g vom FP 90°. Nach einmaligem Umkristallisieren zeigt er den FP 95° und ist dann völlig rein.

Anstatt mit wässriger Salzsäure zu reduzieren kann man auch gasförmige Salzsäure in die heisse alkoholische Lösung einleiten; man verwendet am besten 1 qcm grosse Stückchen von Zinkblech. Die Lösung färbt sich nach 1 Std. gelb, worauf der Versuch abgebrochen wird. Der Alkohol wird verdampft, das zurückbleibende Öl in Äther aufgenommen und wie oben behandelt. Man erhält sofort reinsten Ketocholanester vom FP 95,5°, jedoch nur in einer Ausbeute von 25 %. In der braunen, öligen Mutterlauge sind wahrscheinlich auch die von TOMIHIDE SHIMIZU[1] beschriebenen chlorhaltigen Ester vorhanden.

Zur Darstellung der freien Säure wird der Ester vom FP 90° in der fünffachen Menge Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,7 g Na in 20 ccm Alkohol gekocht, worauf das Na-Salz sofort als dicker Kristallbrei ausfällt, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit Alkohol gewaschen wird. 4 g. Das Na-Salz wird in Wasser gelöst und unter Äther mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt, die Ätherlösung mit Wasser gewaschen, mit Chlorcalcium getrocknet und eingeengt. Die Ketocholansäure kristallisiert sofort völlig rein aus, 2 g vom FP 187° = 40 % der angewandten Menge Dehydrodesoxycholsäure.

Das Verfahren der partiellen Reduktion liefert nur in Ansätzen bis zu 5 g gute Ausbeuten, bei Einsatz grösserer Mengen Dehydrodesoxycholsäure sind sie erheblich kleiner; es ist noch nicht gelungen, den Grund des Versagens ausfindig zu machen.

---

1) H. 123, 159 (1922).

2. Die thermische Zersetzung der 7-Ketocholansäure.

2 g Ketocholansäure vom FP 187° werden in einem kleinen Schwertkolben im langsamen Kohlensäurestrom 10 Stdn. lang auf 320-340° erhitzt. Im Schwert kondensieren sich erst Wassertropfen, dann geht etwa die Hälfte der angewandten Säure als schwach gelbgefärbtes Harz über. Wenn sich die Menge des Destillates nicht mehr vermehrt, wird die noch unzersetzte Ketocholansäure im Vacuum der Wasserstrahlpumpe überdestilliert. Im Kolben bleibt nur etwas schwarzer Rückstand, der mit Chloroform herausgelöst wird. Das Destillat wird mit Äther aufgenommen und 3-4 mal mit starker Natronlauge durchgeschüttelt, wobei die unverändert übergegangene Ketocholansäure als Na-Salz ausfällt. Die Ätherlösung wird mit $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft. Es bleibt ein gelbes Öl zurück, das beim Anreiben mit Alkohol in langen Prismen vom FP 90-95° kristallisiert. Die Ausbeute beträgt 1,1 g, das sind 55 % der Theorie; hinzukommt, dass ein Teil des Ausgangsmaterials als unveränderte Ketosäure zurückgewonnen wird.

Zur Reinigung ist etwa viermaliges Umkristallisieren aus Alkohol und Eisessig erforderlich, bis der Schmelzpunkt des reinen Dehydronorcholens bei 117° erreicht ist.

Dehydronorcholen ist leichtlöslich in Äther und Chloroform, schwerer in Essigester, schwerlöslich in Eisessig und Alkohol. Es reagiert gegen Permanganat und Brom stark ungesättigt und zeigt keine Liebermann'sche Farbreaktion mit Essigsäureanhydrid und konzentrierter Schwefelsäure.

Ein Dibromid hat sich nicht herstellen lassen.

Mikroanalyse (Dr.Harry Meyer).

3,307 mg Substanz gaben 10,73 mg CO_2 und 3,49 mg H_2O

$C_{23}H_{36}$ (312) Ber. C 88,46 H 11,54

Gef. C 88,49 H 11,81

3. Darstellung von Dehydronorcholenoxyd $C_{23}H_{36}O$.

1 g Dehydronorcholen wird mit 17 ccm einer 3 %-igen Chloroformlösung von Benzopersäure 3 Tage lang stehen gelassen. Nach dieser Zeit ist keine Benzopersäure mehr nachzuweisen, das Chloroform wird im Vacuum abgedampft, der Rückstand mit Äther aufgenommen, mit Sodalösung ausgeschüttelt, mit $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft. Es bleiben 0,45 g einer weissen Kristallmasse vom FP 157° zurück, durch Umkristallisieren aus Alkohol erhält man das reine Dehydronorcholenoxyd vom FP 161-162°.

Mikroanalyse (Frl.E.Thaler).

4,037 mg Substanz gaben 12,46 mg CO_2 und 4,000 mg H_2O.

$C_{23}H_{36}O$ (328) Ber. C 84,07 H 11,06

Gef. C 84,17 H 11,08

Ein Versuch, das Oxyd durch Erhitzen mit sehr verdünnter Schwefelsäure im Bombenrohr auf 185° zum Glykol aufzuspalten, verlief ergebnislos.

4. Dehydronorcholan $C_{23}H_{38}$.

300 mg feingepulvertes Dehydronorcholen werden in 50 ccm Eisessig suspendiert und mit 50 mg PtO_2 [1] unter H_2 geschüttelt; es werden sofort 40 ccm H_2 aufgenommen (ber. sind 25, der Mehrverbrauch wird durch das Platin bedingt). Man filtriert vom Platin ab und verdampft die Hälfte des Eisessigs, worauf sich das Hydrierungsprodukt als farbloses Öl abscheidet. Nach etwa 14 Tagen

---

1) ADAMS u. SHRINER, Am.soc. 45, 2171 (1923).

beginnt die Kristallisation. Das so erhaltene Dehydronorcholan ist sofort rein, Säulen und Blättchen vom FP 66-67°. Die Löslichkeitsverhältnisse sind die gleichen wie die des ungesättigten Kohlenwasserstoffs. Gegen Permanganat ist es beständig.

Die Hydrierung des Dehydronorcholens mit Pd mohr führt dagegen nur zu einem öligen Produkt, das selbst nach einjährigem Aufbewahren unter verschiedenen Lösungsmitteln nicht kristallisieren will. Erst nach Animpfen mit dem vorhin beschriebenen kristallisierten Dehydronorcholan setzt die Kristallisation ein.

Die Analyse des bei 250-260° Badtemp. (12 mm) übergehenden öligen Dihydroproduktes ergab folgende Werte:

0,1135 g Substanz gaben 0,1260 g H_2O und 0,3666 g CO_2

$C_{23}H_{38}$ (314) Ber. C 87,90 H 12,10

Gef. C 88,09 H 12,42

Bei der Hydrierung des Dehydronorcholens wird C_7 asymmetrisch. Dass bei Verwendung von Pd mohr als Katalysator ein nicht kristallisierendes Gemisch der beiden cis und trans Isomeren auftritt, erscheint wenig wahrscheinlich, da durch Animpfen mit kristallisiertem Dehydronorcholan das ölige Produkt den gleichen Körper ausscheidet. Andererseits wäre auch möglich, dass sich die eine Form durch grössere Kristallisationsfähigkeit auszeichnet, während die in kleinerer Menge entstandene isomere Form in den Mutterlaugen zurückbleibt[1].

5. Darstellung von Norcholan.

Es wird genau nach der Vorschrift von WIELAND und BOERSCH[2] verfahren.

---

1) vgl. A.WINDAUS, B. 52, 170 (1919).
2) H. 142, 191 (1925).

5 g reine Cholansäure, in Alkohol gelöst, werden mit etwas mehr als der berechneten Menge Na in Alkohol gekocht, das in der Hitze auskristallisierende Na-Salz abgesaugt und gewaschen (5,7 g). Dann wird es mit 17 g Natronkalk innig gemischt und in einem etwa 40 cm langen Bombenrohr im Vacuum der Wasserstrahlpumpe bis zu dunkler Rotglut erhitzt. Das Rohr wird dabei so weich, dass es durch den äusseren Luftdruck zusammengepresst wird. In die vorgelegte Saugflasche destilliert ein braunes Öl über, das nach 4 Tagen zum Teil zu langen Kristallen erstarrt. Die zurückbleibende Kristallmasse wird nach Entfernen des Öls mit Aceton, durch Umkristallisieren aus Alkohol auf den Schmelzpunkt 101-103° gebracht. Prachtvolle, lange, büschelförmig geordnete Nadeln. Die Ausbeute an reinem Norcholan ist gering.

Mikroanalyse (Frl.E,Thaler).

3,708 mg Substanz gaben 4,16 mg H_2O und 11,87 mg CO_2

$C_{23}H_{40}$ (316)	Ber.	C 87,26	H 12,75
	Gef.	C 87,33	H 12,55

Wie schon im theoretischen Teil erwähnt, sind WIELAND und BOERSCH[1] auf diesem Wege nicht zum kristallisierten Norcholan gelangt. Es stellte sich jedoch heraus, dass das von ihnen dargestellte Öl („Dehydrocholan") nach 7-jährigem Aufbewahren ebenfalls zu kristallisieren begann. Die Kristalle wurden wie oben gereinigt und erwiesen sich mit Norcholan identisch.

6. Ketonorcholansäure.

In einem Becherglas werden 500 mg feingepulvertes Dehydronorcholen und 1 g gepulvertes $KMnO_4$ in 50 ccm Eis-

---

1) H. 142, 191 (1925).

essig 8 Stdn. lang bei Zimmertemperatur lebhaft mit der Turbine gerührt. Man lässt über Nacht stehen, gibt wässrige schweflige Säure zu und fällt dann vorsichtig mit Wasser aus. Das Reaktionsprodukt wird in Äther gelöst, die entstandene Säure mit Natronlauge ausgeschüttelt, das Na-Salz unter Äther mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ und Abdestillieren des Äthers kristallisiert Ketonorcholansäure aus, die in allen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich ist. Aus 80 %igem Methylalkohol wird sie rein erhalten, in unregelmässigen, glänzenden Blättchen, vom FP 183-186°.

Die Ausbeute an Rohprodukt beträgt etwa 50 %. Die neutralen, öligen Produkte dürften vorwiegend aus unangegriffenem Dehydronorcholen bestehen. Durch erneute Oxydation müssten daraus weitere Mengen Ketonorcholansäure zu erhalten sein.

Mikroanalyse (Frl. Heydweiller).

4,126 mg Substanz gaben 3,68 mg H_2O und 11,59 mg CO_2

$C_{23}H_{36}O_3$ (360)	Ber.	C 76,61	H 10,07
	Gef.	C 76,61	H 9,98

7. Darstellung der 7-12-Diketocholansäure.

WIELAND und BOERSCH[1] hatten diese Säure durch vorsichtige Clemmensen-Reduktion aus Dehydrocholsäure erhalten; es zeigte sich, dass man auch in diesem Falle durch Verwendung von nicht amalgamiertem Zink besser zum Ziele gelangt; und zwar verläuft die Reduktion auch bei grösseren Ansätzen glatt, im Gegensatz zur Reduktion der Dehydrodesoxycholsäure.

Während der aus Zink und Salzsäure entwickelte Wasserstoff nur die als besonders reaktionsfähig bekannte Carbonylgruppe im Ring I zu reduzieren vermag, bewirkt das

---

1) H. 106, 198 (1919).

höhere Reduktionspotential der Kette - Zn/HCl/Hg - , dass auch die beiden anderen Carbonyle zu Methylen reduziert werden.

Die partielle Reduktion der Dehydrocholsäure wird analog derjenigen der Dehydrodesoxycholsäure vorgenommen.

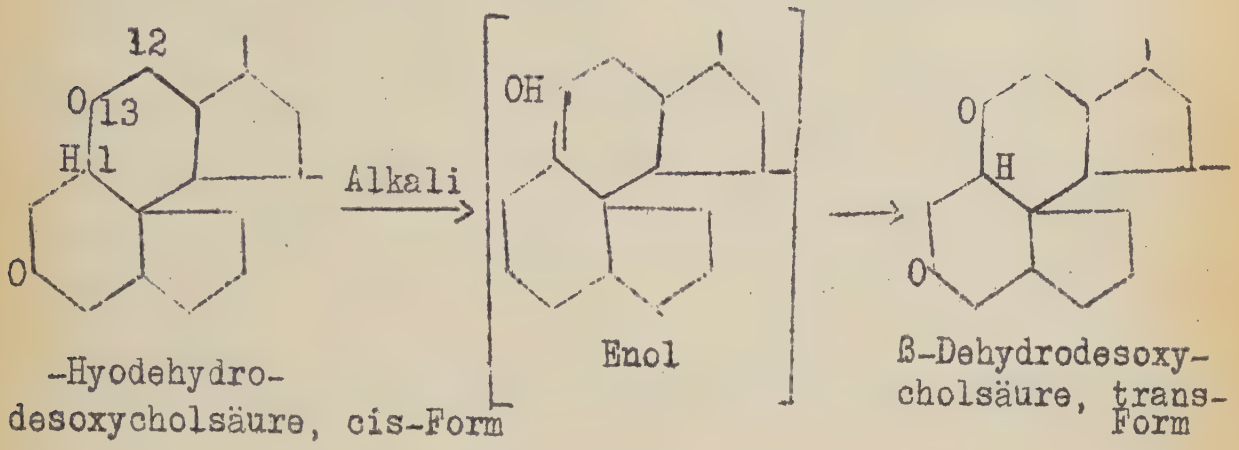
20 g Dehydrocholsäure in 300 ccm Alkohol gelöst werden mit 200 g Zinkstangen (in kleinen Stücken) und zunächst 40 ccm Salzsäure conz. 13 Stdn. gekocht, wobei jede weitere Stunde 40 ccm HCl zugesetzt werden. der 7-12-Diketocholanester kristallisiert beim Erkalten aus, 10 g. Aus den Mutterlaugen können weitere 2 g gwonnen werden. Er zeigt den Schmelzpunkt 146-147° und lässt sich durch Umkristallisieren aus Alkohol leicht völlig rein erhalten, FP 162° (WIELAND und BOERSCH geben 152,5 an). Zur Darstellung der freien Säure werden 10 g des rohen Esters vom FP 146-147° mit einem kleinen Überschuss an Na-Alkoholat 3/4 Stunden am Rückfluss gekocht, bis eine Probe beim Verdünnen mit Wasser klar bleibt. Ein Na-Salz kommt nicht zur Abscheidung. Die Na-salzhaltige Lösung wird nach Zugabe von viel Wasser unter Äther mit verd. Schwefelsäure zersetzt, der Äther getrocknet und eingegengt, wobei 6,5 g reine 7-12-Diketocholsäure vom FP 175-177° auskristallisieren. Da sich die beiden CO-Gruppen der aus der billigen Cholsäure erhältlichen 7-12-Diketocholsäure in ihrem chemischen Verhalten ziemlich gleichwertig sind, dürfte es kaum möglich sein, durch weitere partielle Reduktion zur 7-Ketocholansäure zu gelangen.

8. Versuch einer Umlagerung der 7-12 Diketocholansäure.

WINDAUS[1] hat gezeigt, dass Hyodehydrodesoxycholsäure sich durch Alkali in eine stereoisomere Säure umlagern lässt, wobei wir nach den Anschauungen von ASCHAN[2],

1) Nachr.d.Ges.d.Wiss. zu Göttingen 1925, 159-177 C.1926, II, 766.
2) Ann. 387, 1 (1912).

MOHR[1] und HÜCKEL[2] annehmen müssen, dass durch das Alkali zunächst Enolisierung der Ketogruppe in 13 nach C_1 erfolgt. Hierdurch verliert C_1 seine Asymmetrie und bei der Rückverwandlung zum Keton kann eine Walden'sche Umkehrung eintreten[3].



-Hyodehydrodesoxycholsäure, cis-Form

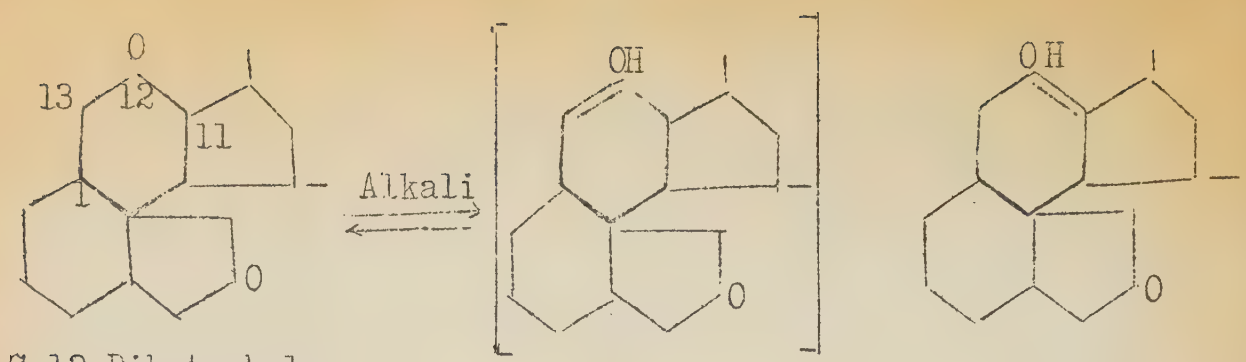
ß-Dehydrodesoxycholsäure, trans-Form

Hyodehydrodesoxycholsäure zeigt diese Reaktion, da C_1 und das Carbonyl C_{13} benachbart sind. 7-12-Diketocholansäure dagegen lässt sich durch 10-stündiges Erhitzen mit einm grossen Überschuss 10 %iger Natronlauge im Bombenrohr auf 150° nicht umlagern. Man erhält völlig unveränderte 7-12-Diketosäure zurück.

Dies mag als Beweis für die Stellung des 3.Hydroxyls der Cholsäure in 12 aufgefasst werden[4]. Doch würde ein positiver Ausfall des Umlagerungsversuches nicht unbedingt für die Stellung der CO-Gruppe in C_{13} sprechen. Es ist möglich, dass in poly-asymmetrischen Molekülen eine konfigurative Umwandlung an einem C-Atom hervorgerufen werden kann (in diesem Falle C_1), das an der eigentlichen Reaktion selbst nicht beteiligt ist[5].

---

1) J.pr. 85, 334 (1912).
2) Z.angew. 39, 842 (1926); B. 58, 447 (1925).
3) vgl. die isomeren Bisnorcholansäuren, WIELAND, SCHLICHTING u. JAKOBI, H. 161, 80 (1926).
4) vgl. S.20, Anm. 10.
5) WIELAND, SCHLICHTING u. JAKOBI, H.161, 80 (1926).



7,12-Diketocholen-säure

Enol

Da eine Umlagerung nicht stattfindet, scheint eine Enolisierung nach C_{11} nicht wahrscheinlich. - Umlagerungen durch Alkali sind bei den anderen Ketosäuren nicht beobachtet worden.

9. Die thermische Zersetzung der 7-12 Diketocholansäure.

Man verfährt genau wie bei der thermischen Zersetzung der 7-Ketocholansäure. 2,5 g 7-12 Diketocholansäure werden im langsamen CO_2-Strom 7 Stdn. lang auf 340-350° erhitzt, wobei etwa die Hälfte der eingesetzten Substanz übergeht. Das Destillat wird in Äther gelöst, mit NaOH entsäuert, das nach dem Verdampfen des Äthers zurückbleibende gelbe Öl mit Alkohol stehen gelassen. Nach einiger Zeit beginnt die Kristallisation, die 200 mg ungesättigtes Keton $C_{23}H_{34}O$ vom Schmelzpunkt 120-130° ergibt. Durch Umkristallisieren aus Alkohol, in dem das 12-Keto-Dehydronorcholen im Gegensatz zum entsprechenden Kohlenwasserstoff viel leichter löslich ist, wird es auf den FP 148-149° gebracht. Unregelmässige Tafeln.

Mikroanalyse (Frl.E.Thaler).

3,327 mg Substanz gaben 10,28 mg CO_2 und 3,12 mg H_2O.

$C_{23}H_{34}O$ (326)	Ber.	C 84,59	H 10,50
	Gef.	C 84,30	H 10,52

Die Hydrierung und Clemmensen-Reduktion zu Dehydronorcholan ist noch nicht ausgeführt worden.

10. Die thermische Zersetzung der Dehydrocholsäure.

1 g Dehydrocholsäure wird im dauernden CO_2-Strom 6 Stunden auf 300° erhitzt. Die Gewichtsabnahme beträgt nur 2/3 der für $H_2O + CO_2$ berechneten. Die Schmelze wird braun und erstarrt zu einem spröden Glas. Legt man jetzt das Vacuum der Wasserstrahlpumpe an, so sublimiert etwas unzersetzte Dehydrocholsäure über. Steigert man die Temperatur auf 330-340°, so tritt lebhafte Gasentwicklung ein, ohne dass etwas überdestilliert. Das zurückbleibende, rotbraune, spröde Glas, das sich zu einem gelben Pulver zerreiben lässt, schmilzt etwa bei 330° unter Zersetzung. Die gelbe Lösung in Eisessig fluoresciert stark grün und reagiert gegen Permanganat ungesättigt. Die Farbreaktion mit Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure ist dunkelbraun. Die Substanz ist schwerlöslich in Äther, leichtlöslich in Chloroform. Aus der Chloroformlösung lassen sich saure Bestandteile mit NaOH herausschütteln, das zurückbleibende Öl lässt sich nicht kristallisieren.

Beim Erhitzen von Dehydrocholsäure scheint sich zunächst, wie bei der Cholsäure[1], vorwiegend Anhydrid zu bilden, das jedoch bei der Zersetzung keine einheitlichen Produkte liefert. Die noch vorhandenen CO-Gruppen beeinträchtigen den glatten Verlauf der Hitzezersetzung, indem sie zu anderen Kondensationen Anlass geben. Dies Verhalten scheint ähnlich dem der Pseudocholoidansäure zu sein[2]. Dass bei der thermischen Zersetzung der 7-Keto- und der 7-12-Diketocholansäure auch zuerst Anhydride entstehen, erscheint nicht unwahrscheinlich. Ob das von WIELAND und SCHLICHTING[3] dargestellte Anhydrid der Brenz-

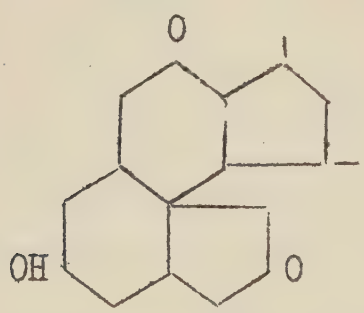
---

1) WIELAND u. BOERSCH, H. 110, 143 (1920).
2) H. WIELAND, H. 123, 238 (1922).
3) WIELAND u. SCHLICHTING, H. 142, 195 (1925).

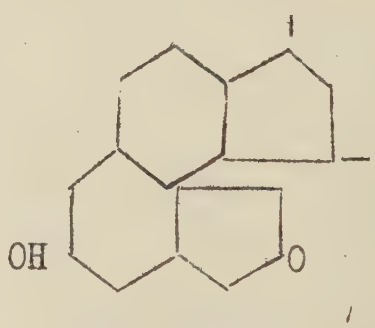
desoxybiliansäure sich durch Erhitzen wie die freie Säure in das ungesättigte Keton $C_{22}H_{32}O$ überführen lässt, ist noch nicht untersucht worden.

11. Über die Reduktion der 7-Ketocholansäure.

Reduktodehydrocholsäure erhält man, wenn die besonders reaktionsfähige Carbonylgruppe in Ring I der Dehydrocholsäure zur Oxygruppe reduziert wird. HAMMARSTEN[1] hat die Reduktion mit Na-Amalgam ausgeführt, SCHENK[2] durch elektrolytische Reduktion an einer Bleikathode, auch durch Reduktion mit amalgamiertem Aluminium hat sie sich erhalten lassen. BORSCHE und WEICKERT[3] haben Reduktodehydrocholsäure durch Oxydation von 3-Carboxäthyl-7-12-Dioxycholanester zum entsprechenden Ketoester und Verseifen desselben, erhalten. BORSCHE und HALLWASS[3] reduzierten Dehydrocholsäure mit Palladiummohr und Wasserstoff in warmem Eisessig zu Reduktodehydrocholsäure, dagegen führt die Reduktion unter 3 Atm.-Druck mit Platin bei 90° zu einer isomeren[4] Cholsäure.



Reduktodehydrocholsäure



3-Oxy-7-Ketocholansäure

Dehydrodesoxycholsäure lässt sich durch Na-Amalgam[5] zur 3-Oxy-7-Ketocholansäure reduzieren[6], SCHENK und

---

1) B. 14, 71 (1881). 2) H 63, 308; 69, 383.
3) B. 55, 3318 (1922).
4) BORSCHE u. FRANK, B. 59, 1748 (1926).
5) BORSCHE u. HALLWASS, B. 55, 3318 (1922).
6) Die Reduktion mit schon einmal benutztem Zink und HCl nach WIELAND u. BOERSCH (H. 106, 190 (1919)) hat sich nicht reproduzieren lassen.

KIRCHHOF[1] haben sie durch elektrolytische Reduktion erhalten. BORSCHE und FRANK[2] erhielten aus Dehydrodesoxycholsäure durch katalytische Reduktion mit Platin in heissem Eisessig unter Überdruck eine stereoisomere Desoxycholsäure.

7-12-Dioxycholansäure ist erhalten worden durch katalytische Hydrierung von 7-12-Deketocholansäure mit Pd-Schwarz in Eisessig[3], die gleiche Säure erhielten BOEDECKER[4] und WIELAND, HONOLD und PASCUAL-VILA[5] durch Hydrieren der auf verschiedene Art in Ring I der Cholsäure gelegten Doppelbindung. Auch hier erhielten BORSCHE und FRANK eine isomere Säure[6].

Durch katalytische Hydrierung von 3,12 Diketocholansäure mit Pd-mohr in Eisessig gelangten WIELAND und REVEREY zur Anthropodes-oxycholsäure[7].

Die Reduktion der 7-Ketocholansäure zur Isolithocholsäure ist dagegen noch nicht ausgeführt worden. Von PtO_2 und Wasserstoff in kaltem Eisessig wird 7-Ketocholansäure nicht angegriffen, man erhält sie völlig unverändert zurück. Weitere Versuche sind noch nicht unternommen worden; insbesondere wäre die Auffindung von zwei stereoisomeren Isolithocholsäuren von Interesse, die zwei verschiedene Lactone liefern könnten. - Auch Dehydrocholsäure wird durch PtO_2 in kaltem Eisessig nicht angegriffen.

Dass beide Säuren durch Clemmensen-Reduktion in Cholansäure übergehen, haben schon WIELAND und BOERSCH gezeigt[8].

---

1) H. 163, 120 (1927).
2) B. 59, 1748 (1926).
3) WIELAND, HONOLD u. PASCUAL-VILA, H. 130, 326 (1923).
4) B. 53, 1852 (1920); 54, 2489 (1921); 55, 2302 (1922).
5) siehe Anm.3).
6) B. 59, 1748 (1926).
7) H.140, 186 (1924).
8) H.106, 198 (1919).

Sie kochten Dehydrocholsäure in Alkohol 12 Stdn. mit conz. Salzsäure und amalgamiertem Zink und leiteten dann 10 Stdn. lang Salzsäuregas ein. Der erhaltene Cholanester schmolz gegen 80° und wurde durch 8-10-maliges Umkristallisieren auf den Schmelzpunkt 93-94° gebracht. Einfacher gestaltet sich das Verfahren, wenn man in die Lösung von 3 g Dehydrocholsäure in 150 ccm Alkohol 30 g amalgamiertes Zinkblech in kleinen Stücken gibt und in der Siedehitze 6 Stdn. lang Salzsäuregas einleitet. Die Reaktionsflüssigkeit wird, wie schon des öfteren beschrieben, verarbeitet; der Ester kristallisiert aus Alkohol nach einigem Stehen und zeigt dann schon den Schmelzpunkt 90°. Man erhält so 1,2 g Cholansäureäthylester, das sind 40 % der Theorie. Schon nach 2-stündigem Einleitem von HCl enthält die Lösung fast nur noch Cholanester; er schmilzt bei 85-86°. 7-12-Diketocholanester entsteht also nach diesem Verfahren nicht.

Die Reduktion der 7-Ketocholansäure wird genau so vorgenommen und führt ebenfalls zu reinem Cholanester.

12. Die Lactonbildung der Cholsäure.

Die frischen alkoholischen Mutterlaugen von (aus 200 g Cholsäure erhaltener) Cholatriensäure werden möglichst vollständig von noch kristallisierbarer Cholatriensäure befreit, sodann eingedampft, in Petroläther aufgenommen und durch sehr häufiges Durchschütteln mit Natronlauge sorgfältig entsäuert. Es scheiden sich weisse Natriumsalze ab, die neben cholatriensaurem Natrium auch 7-oxycholadiensaures Na enthalten. Über ihre Untersuchung wird im nächsten Versuch berichtet.

Im neutralen Teil bleiben nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ und Abdampfen des Lösungsmittels 6 g hellbraunes Öl, aus dem nichts Kristallisiertes zu erhalten ist, auch

fraktionierte Destillation führt nicht zum Ziel. Zur Hydrierung wird in etwa 50 ccm Alkohol gelöst und mit 50 mg PtO_2 unter H_2 geschüttelt. Die Wasserstoffaufnahme beträgt 550 ccm und ist nach 6 Stdn. beendet. Die Flüssigkeit ist fast farblos geworden und entfärbt kaum noch Permanganat. Nachdem man vom Pt abfiltriert hat, scheidet sich allmählich eine kleine Menge kristallisiertes 7-Oxycholansäurelacton ab, das bei 214-217° schmilzt. Durch Umkristallisieren aus Eisessig wird der Schmelzpunkt 220° erreicht, aber bei der sehr geringen Ausbeute konnte die weitere Reinigung nicht durchgeführt werden. Der Mischschmelzpunkt mit reinem Isolithocholsäurelacton (FP 236°) lag bei 230°.

13. Über Isolithocholsäure.

Die vorhin erwähnten Na-Salze werden unter Äther mit verdünnter Schwefelsäure zersetzt. Das nach dem Trocknen und Verdampfen des Lösungsmittels erhaltene Öl wird in Alkohol aufgenommen und mit PtO_2 hydriert. Die Wasserstoffaufnahme erfolgt sehr rasch. Aus der heiss vom Pt abfiltrierten Lösung kristallisiert Cholansäure aus (FP 140-145°). Die braune alkoholische Mutterlauge wird im Schliffkolben mit HCl-Gas gesättigt, 2 Stdn. auf dem Wasserbad gekocht und dann eingedampft. Die zurückbleibenden rotbraunen, öligen Ester werden in Äther aufgenommen, mehrmals mit Sodalösung durchgeschüttelt, getrocknet, eingedampft und dann im Hochvacuum destilliert. Bei einer Badtemperatur von 230-260° geht die Hauptmenge der eingesetzten Substanz als fast farbloses Öl über (Cholanester). Bei 260-300° Badtemperatur destilliert vorwiegend der Ester der 7-Oxycholansäure als gelbes Harz, das beim Anreiben mit Alkohol sofort kristallisiert. Während Cholanester nur zum Kristallisieren gebracht werden kann, wenn er schon ziemlich rein ist,

vermag Isolithocholsäureester auch aus sehr unreinem Material zu kristallisieren.

Der Schmelzpunkt des erhaltenen Esters liegt bai 115-120°. Hartnäckig anhaftende Schmieren werden mit etwas Aceton entfernt, durch Umkristallisieren aus Alkohol und Eisessig wird schliesslich der FP 133,5° erreicht (WIELAND und SCHLICHTING[1] geben 136° an). Lange, rechteckige Tafeln zu Büscheln zusammengelegt.

Mikroanalyse (Fein Chemie, Tübingen).

4,964 mg Substanz gaben 14,110 mg CO_2 und 4.74 mg H_2O.

gef. C 77,52 H 10,69

0,0951 g Substanz gaben 0,2703 g CO_2 und 0,0955 g H_2O.

gef. C 77,52 H 11,24

$C_{26}H_{44}O_3$ (404) Ber. C 77,22 H 10,98.

Der Ester ist noch nicht einheitlich, sondern kristallisiert immer im Gemisch mit Cholanester. Kocht man 0,9 g Ester, in wenig Alkohol gelöst, einige Minuten mit der berechneten Menge Na-Alkoholat, so kristallisieren 100 mg Na-Salz aus. Nach dem Zersetzen mit verd.Schwefelsäure unter Äther und Verdampfen des Äthers erhält man eine beim Anreiben mit 80 % Methylalkohol kristallisierende Säure vom FP 138°, während Isolithocholsäure bei 90-95° schmilzt[1]. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus 80 % Methylalkohol lässt sich die Säure auf den Schmelzpunkt 156° bringen. Lange rechteckige Tafeln zu seidenweichen Büscheln zusammengelegt. Sie zeigt keine Farbreaktion mit Essigsäureanhydrid und conz.Schwefelsäure, der Mischschmelzpunkt mit Cholansäure liegt bei 161-162°. Sie ist offenbar noch nicht einheitlich, denn eine Analyse ergab Werte, die genau zwischen Cholansäure und Isolithocholsäure liegen.

---

1) H. 150, 267 (1925).

Mikroanalyse (Frl.Heydweiller).

3,129 mg Substanz gaben 8,871 mg CO_2 und 3,014 mg H_2O.

Gef.	C 78,30	H 10,92
Ber.für Isolithocholsäure	C 76,53	H 10,71
Ber.für Cholansäure	C 79,94	H 11,19

Während sich aus dem Gemisch von Isolithocholsäure und etwas Cholansäure die besser kristallisierende Cholansäure abscheiden lässt, hat sich die viel schlechter kristallisierende Isolithocholsäure nicht als solche isolieren lassen. Die beiden Säuren verhalten sich also gerade umgekehrt wie die vorhin beschriebenen Ester; dagegen lassen sich 7-Ketocholanester und 7-Ketocholansäure auch aus unreinen Lösungen gut kristallisiert erhalten.

Die Anwesenheit der Isolithocholsäure wurde scharf nachgewiesen:

a) durch Überführen in ihr Lacton,
b) durch Oxydation zu 7-Ketocholansäure,
c) durch Oxydation des Esters zu 7-Ketocholanester.

Auch lässt sich durch Einleiten von Salzsäure in die heisse alkoholische Lösung der Säure der vorhin beschriebene Ester wieder abscheiden[1].

Die für die folgenden Versuche benötigte rohe Isolithocholsäure wird hergestellt, indem man 1 g Ester mit etwas mehr als der berechneten Menge methylalkoholischer Kalilauge oder Na-Alkoholat ½ Stunde lang kocht. Dann wird der Alkohol abdestilliert, das zurückbleibende Öl mit verdünnter Schwefelsäure unter Äther zersetzt; die nach dem Trocknen mit $CaCl_2$ und Abdampfen des Lösungsmittels erhaltene ölige Säure wird nicht weiter gereinigt.

a) Überführung der rohen Isolithocholsäure in ihr Lacton: Es wird genau nach der Vorschrift von WIELAND und SCHLICHTING[2] verfahren. 0,5 g rohe Isolithocholsäure werden im Vacuum von 1 mm bei 270-300° Badtemperatur destil-

1) WIELAND u. SCHLICHTING, H,150, 267 (1925).
2) H. 150, 267 (1925).

liert, wobei ein hellgelbes, sprödes Harz übergeht, das beim Anreiben mit Äther sofort das schön kristallisierte reine Lacton vom Schmelzpunkt 234-236° zurücklässt. Die ätherische Mutterlauge wird mit Natronlauge ausgeschüttelt, wodurch Cholansäure und Cholensäure entfernt werden. Durch Abdampfen des Äthers und Umkristallisieren aus Alkohol erhält man eine weitere Menge reinstes Lacton vom FP 237°. Eine Mischprobe mit Isolithocholsäurelacton von WIELAND und SCHLICHTING[1] schmolz ebenfalls bei 237°.

b) Oxydation der rohen Isolithocholsäure zu 7-Ketocholansäure: Man verfährt ebenfalls nach der von WIELAND und SCHLICHTING[1] angegebenen Vorschrift. 200 mg ölige Isolithocholsäure, in 5 ccm Eisessig gelöst, werden bei Zimmertemperatur allmählich mit 0,5 g CrO_3 in einigen Tropfen Wasser und 1 ccm Eisessig oxydiert. Man lässt über Nacht stehen, zerstört die überschüssige Chromsäure durch etwas wässrige schweflige Säure und fällt dann das Oxydationsprodukt mit Wasser aus. Der Niederschlag wird abgesaugt und aus Eisessig umkristallisiert. Lange Tafeln vom FP 185°, der Mischschmelzpunkt mit 7-Ketocholansre.(186-188°) lag bei 185-186°.

c) Oxydation des Isolithocholsäureäthylesters zum 7-Ketocholansäure-äthylester: 200 mg Ester werden in 10 ccm Eisessig gelöst und unter Eiskühlung mit 150 mg CrO_3 in etwas wässrigem Eisessig langsam oxydiert. Man lässt dann 6 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, gibt wässrige schweflige Säure zu und fällt das Reaktionsprodukt als weisse, kristalline Masse aus. Aus Alkohol erhält man prachtvolle, lange Nadeln vom FP 91°, der Mischschmelzpunkt mit Ketocholanester vom FP 95° lag bei 94°.

---

1) H. 150, 267 (1925).

14. Weiteres über die thermische Zersetzung der Cholsäure.

Als Untersuchungsmaterial standen ausser den schon erwähnten frischen Mutterlaugen von Cholatriënsäure aus 200 g Cholsäure grössere Mengen alkoholischer Mutterlaugen zur Verfügung, welche jedoch sehr lange, zum Teil mehrere Jahre, unter diesem Lösungsmittel aufbewahrt worden waren. Infolgedessen war ein grosser Teil der Säuren, Cholatriënsäure und 7-Oxy-choladiënsäure, verestert, das gesuchte 7-Oxy-Choladiensäurelacton ebenfalls zum Ester der Oxysäure aufgespalten worden. Die in grosser Menge isolierten Neutralkörper lieferten deshalb bei der Aufspaltung mit Alkali vorwiegend Cholatriënsäure zurück, besonders nachdem durch Destillation der zur Säure aufgespaltenen Produkte die noch vorhandenen Oxysäuren ebenfalls in Cholatriënsäure übergegangen waren. Während durch fraktionierte Destillation der ungesättigten Neutralkörper keine kristallisierten Produkte zu erhalten waren, liess sich durch fraktionierte Destillation der hydrierten Neutralkörper aus den höher siedenden Anteilen der schon vorhin beschriebene Ester der Isolithocholsäure isolieren. - Ausserdem wurden Cholsäureanhydrid und Kohlenwasserstoffe aufgefunden.

Die Verarbeitung der Mutterlaugen wurde folgendermassen vorgenommen: 500 ccm Mutterlaugen ergeben nach dem Abdestillieren des Alkohols etwa 100 g dunkelbraunes Harz, das durch längeres Kochen mit Petroläther am Rückfluss in Lösung gebracht wird. Dann wird mit Petroläther auf etwa 3 Liter verdünnt, wodurch das in den conz. Lösung durch die Schmieren in Lösung gehaltene Cholsäureanhydrid ausgefällt wird. Es wird abgesaugt, mit Äther gründlich gewaschen und stellt dann ein gelbliches, amorphes Pulver dar (5 g), das offenbar noch durch ungesättigte Anhydride verunreinigt ist und auf keine Weise kristallisiert erhalten

werden konnte. Der Schmelzpunkt liegt unscharf bei 280°, nachdem schon ab 220° Sintern und Braunfärbung eingetreten ist. WIELAND und BOERSCH geben 320-323° an[1]. Die Eisessiglösung entfärbt $KMnO_4$, die Farbreaktion ist braungelb. In Eisessig suspendiert wurde bei der Hydrierung mit PtO_2 etwas H_2 aufgenommen. Die Substanz ist nur in Chloroform leichtlöslich, in allen andern organischen Lösungsmitteln schwerlöslich, ganz unlöslich in Petroläther und Äther.

Aus der Chloroformlösung lassen sich durch Natronlauge keine sauren Bestandteile herausschütteln. Durch mehrstündiges Kochen mit methylalkoholischem Kali wird das Anhydrid zum K-Salz einer öligen, schwarzbraunen Säure aufgespalten, die ebenfalls bei der Hydrierung mit PtO_2 etwas Wasserstoff aufnimmt, ohne dass ein einheitliches Produkt erhalten worden wäre. Die Hitzezersetzung, die zur Cholatriensäure[1] führen müsste, ist noch nicht ausgeführt worden.

0,1081 g Substanz gaben 0,2890 g CO_2 und 0,0919 g H_2O
0,1164 g " " 0,3115 g CO_2 " 0,0977 g H_2O
0,1095 g " " 0,2939 g CO_2 " 0,0933 g H_2O.

Gefunden: C 72,91 H 9,51
C 72,99 H 9,39
C 73,20 H 9,54

Berechnet für $C_{48}H_{78}O_9$: C 72,18 H 9,77

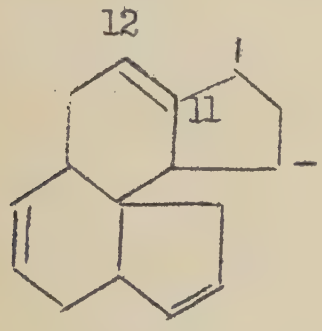
Das Filtrat vom Cholsäureanhydrid wird durch häufiges Ausschütteln mit Natronlauge sorgfältig von allen sauren Bestandteilen befreit, dann über $CaCl_2$ getrocknet und eingedampft; der Rückstand (20 g) wird in zwei gleiche Teile zerlegt.

Der erste Teil wird durch einstündiges Kochen mit methylalkoholischem Kali verseift. Dann wird der Methylalkohol abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und ihm

---

1) WIELAND u. BOERSCH, H. 110, 143 (1920).

durch mehrmaliges Ausschütteln mit Äther unverseifbare, neutrale Bestandteile entzogen. Wenn der überstehende Äther sich nicht mehr färbt, wird die K-Salzlösung mit Schwefelsäure zersetzt, der Äther getrocknet und eingedampft (6 g) und mit Alkohol stehen gelassen. Nach längerer Zeit kristallisieren 0,4 g Cholatriensäure in flachen Prismen, die zu Rosetten zusammengelegt sind, vom FP 149-151°, der durch Umkristallisieren auf 158° gebracht werden kann. Die Mutterlauge wird eingedampft, das zurückbleibende Öl im Vacuum von 10 mm bei einer Badtemperatur von 320-340° destilliert. Das hellgelbe, spröde Harz kristallisiert nach zweitägigem Stehen unter Alkohol und wird durch Umkristallisieren aus Alkohol, Aceton und Eisessig auf den richtigen Schmelzpunkt 163° gebracht. Der Mischschmelzpunkt mit reinster Cholatriensäure liegt bei 161-163°. Durch Hydrieren der Mutterlaugen mit PtO_2 in Eisessig erhält man Cholansäure (siehe weiter unten). Dass in den Mutterlaugen in kleiner Menge isomere Cholatriensäuren vorhanden sind, die sich durch verschiedene Lage der Doppelbindungen unterscheiden, ist nicht ausgeschlossen. Eine isomere Säure der nebenstehenden Konstitution wäre deshalb bemerkenswert, da bei der Hydrierung C_{11} asymmetrisch würde und auf diese Weise



zwei stereoisomere Cholansäuren entstehen könnten (siehe auch Seite 45).

0,1088 g Substanz gaben 0,3248 g CO_2 und 0,0954 g H_2O.

$C_{24}H_{34}O_2$ (354)	Ber.	C 81,29	H 9,67
	Gef.	C 81,42	H 9,81

Der zweite Teil der Neutralkörper wird in 100 ccm Eisessig gelöst und mit 100 mg PtO_2 in der Birne unter H_2 geschüttelt (mit Pd-mohr als Katalysator wird höchstens die Hälfte der berechneten Menge Wasserstoff sehr langsam aufgenommen). Die Wasserstoffaufnahme ist schon nach 1 Stunde beendet und beträgt etwa soviel wie für zwei Doppelbindungen berechnet ist. Man filtriert vom Pt ab, verdampft den Eisessig und destilliert den Rückstand im Vacuum von 1 mm. Bei einer Badtemperatur von 240-270° geht ein gelbgefärbtes Öl über, das hauptsächlich aus Cholanester und Kohlenwasserstoffen besteht. Bei 270-300° destilliert in kleiner Menge ein dunkelorange gefärbtes Harz, das beim Anreiben mit Alkohol den schon oben beschriebenen Ester der Isolithocholsäure liefert (1 g). Die nicht kristallisierende, tiefer siedende Fraktion wird verseift und die K-Salzlösung ebenso wie dies für die K-Salze der ungesättigten Säuren beschrieben ist, von unverseifbaren Produkten getrennt und dann mit verdünnter Schwefelsäure aufgespalten. Die entstandene rohe Cholansäure kann aus 80 % Alkohol kristallisiert erhalten werden, noch vorhandene Schmieren werden mit etwas Aceton entfernt. Lange, nadelförmige Prismen, vom unscharfen FP 130°. Durch sehr häufiges Umkristallisieren aus Alkohol, Eisessig und Aceton wird schliesslich der Schmelzpunkt 163-164° der reinen Cholansäure erreicht.

Jedoch ist die so erhaltene Cholansäure noch nicht einheitlich, sondern enthält immer noch Cholatriensäure. Daneben könnte auch eine stereoisomere Cholansäure, wie schon erwähnt, vorhanden sein. So wie der vorhin beschriebene Oxycholanester mit Cholanester, vermögen auch Cholansäure und Cholatriensäure Mischkristalle zu bilden, die sich dann auf keine Weise mehr trennen lassen. Wir

haben es hier mit einer Erscheinung zu tun, die gerade bei Stoffen dieser und ähnlicher Konstitution häufig beobachtet worden ist. Dass Cholansäure und Cholatriënsäure Mischkristalle bilden, hat schon WEIL[1] erkannt, auch ist es durch zahlreiche Experimente erwiesen, dass man eine reine Cholansäure nur durch Hydrieren reinster Cholatriensäure erhalten kann. Um einige andere Beispiele zu erwähnen, so sei an die „Choleinsäuren" von WIELAND und SORGE[2] erinnert, und WINDAUS hat gezeigt, dass ein Gemisch von 40 Teilen Cholesterin und 10 Teilen Ergosterin sich selbst durch 120-maliges Umkristallisieren aus Äther nicht trennen lässt; auch ist es WINDAUS und BOHNE[3] nicht gelungen, ein Gemisch von Cholansäure und 10 % Hyocholansäure, das bei 142° unscharf schmolz statt bei 162°, durch Kristallisation zu trennen.

Der Mischschmelzpunkt der vorhin beschriebenen Cholansäure mit solcher, die mit Pd hydriert war (163-164°) lag bei 158°, mit Cholansäure, die mit PtO_2 hydriert war (160-161°) bei 156-160°.

Die Farbreaktion ist rosa, nach einigen Minuten in gelb übergehend. KMn_4O wird langsam entfärbt. Reinigungsversuche über das Na-Salz führten zu keinem Erfolg, die Veresterung mit HCl und Alkohol ergab einen sehr unreinen Cholanester, der schon bei 70° schmolz und durch häufiges Umkristallisieren nicht über 85° zu bringen war. Auch durch Nachhydrieren liess sich keine Reinigung erzielen.

Spez.Drehung (in $CHCl_3$) $[\alpha]_D^{20} = \frac{+\ 0{,}4 \cdot 100}{0{,}5 \cdot 4{,}919} = +\ 16{,}2°$.
WIELAND und WEIL[4] geben + 20,3° an.

---

1) WEIL, Dissertation München 1913, Universität.
2) H. 97, 1 (1916).
3) Ann. 433, 278 (1923).
4) H. 80, 287 (1912).

0,1395 g Subst. vom FP 156-159° gaben 0,4120 g CO_2 u. 0,1392 g H_2O

0,0953 g " " FP 156-159° " 0,2816 g CO_2 " 0,0976 g H_2O

Gefunden C 80,55 H 11,17

" C 80,59 H 11,46

0,1082 g Subst. v.FP 162-163° gaben 0,3186 g CO_2 u. 0,1065 g H_2O

Gefunden C 80,31 H 11,01

0,1020 g Subst.v.FP 140-141° gaben 0,3010 g CO_2 u. 0,0994 g H_2O

Gefunden C 80,48 H 10,91

$C_{24}H_{40}O_2$ Berechnet C 79,94 H 11,19.

Vorhin wurde die Abtrennung unverseifbarer Neutralkörper beschrieben, die hauptsächlich aus Kohlenwasserstoffen bestehen (im Ganzen etwa 2 g). Es sind braune Öle, in Eisessig und Alkohol schwerlöslich, die niedrig siedenden von terpenartigem Geruch. Weder aus dem hydrierten noch aus dem nicht hydrierten Anteil haben sich einheitliche Produkte isolieren lassen.

Eine grössere Menge ungesättigter Kohlenwasserstoffe wurde bei 12 mm fraktioniert. Keine Fraktion besass einen auch nur einigermassen konstanten Siedepunkt. Ebensowenig gelang es durch Stehenlassen unter den verschiedensten Lösungsmitteln einen kristallisierten Körper zu erhalten.

Fraktionierung der ungesättigten Kohlenwasserstoffe (12 mm)

	Badtemp.	Dampftemp.	
1)	230-250°	195-230°	gelbes, bewegliches Öl.
2)	250-290°	230-260°	braunes, zähes Öl.
	Fraktionierung von 1).		
a)	230-240°	160-197°	hellgelbes, leichtbewegl.Öl Farbreaktion rotbraun.
b)	240-250°	197-210°	gelbes, bewegliches Öl
c)	250-280°	210-235°	rotgelbes, zähes Öl.
	Fraktionierung von 2).		
a)	260-270°	230-235°	rotgelbes, zähes Öl
b)	270-300°	235-260°	rotgelbes, zähes Öl.

Fraktionierung von 1 a).

	Badtemp.	Dampftemp.	
α)	190-200°	160-177°	} hellgelbe, leicht bewegliche
β)	200-230°	177-190°	} Öle, beide wurden analysiert.

α) 0,0812 g gaben 0,2642 g CO_2 und 0,0723 g H_2O

gefunden C 88,74 H 9,96

β) 0,0929 g gaben 0,3042 g CO_2 und 0,0850 g H_2O

gefunden C 89,30 H 10,24.

Eine weitere Menge ungesättigter Kohlenwasserstoffe wurde mit überhitztem Wasserdampf destilliert, indem durch die im Ölbad auf 160° erwärmte Substanz 1 Stunde lang ein langsamer Strom von Wasserdampf geleitet wurde. Eine sehr kleine Menge eines gelben, schwerbeweglichen Öles wurde abgeblasen.

0,1246 g Substanz gaben 0,1087 g H_2O und 0,3942 g CO_2

Gefunden C 86,28 H 9,76.

Die hydrierten Kohlenwasserstoffe (die H_2-Aufnahme beträgt nur etwa die Hälfte der für drei Doppelbindungen berechneten Menge) wurden zunächst, wie oben beschrieben, mit überhitztem Wasserdampf destilliert. Eine kleine Menge hellgelbes, scharfriechendes Öl ging über, das einer Nachhydrierung unterworfen (es wird nur noch wenig Wasserstoff aufgenommen) und dann bei 10 mm destilliert wurde. Bei 170-200° Badtemperatur ging ein fast farbloses, bewegliches Öl über. Es reagiert noch stark ungesättigt, die Farbreaktion ist schwarzbraun.

0,1025 g Substanz gaben 0,3289 g CO_2 und 0,1000 g H_2O.

Gefunden C 87,51 H 10,92.

Der Rückstand der Wasserdampfdestillation wird bei 12 mm fraktioniert. Es gelingt ebensowenig wie bei den ungesättigten Kohlenwasserstoffen eine konstant siedende Fraktion zu isolieren, auch nicht durch Verwendung eines

Widmeraufsatzes[1], der von aussen mit Cumol, Cymol oder Nitrobenzoldampf geheizt wurde. Keine Fraktion lässt sich durch Behandeln mit den verschiedensten Lösungsmitteln kristallisieren.

Fraktionierung der gesättigten Kohlenwasserstoffe (12 mm).

	Badtemp.	Dampftemp.	
1)	220-230°	180-200°	hellgelbes, bewegliches Öl.
2)	230-240°	200-215°	gelbes, bewegliches Öl.
3)	240-255°	215-235°	dunkelgelbes, zähes Öl.

1) wurde einer Nachhydrierung unterworfen, es wurde etwas H_2 aufgenommen, der Siedepunkt blieb gleich unscharf:

1)	210-230°	180-200°	hellgelbes, leichtbewegliches Öl.

Fraktionierung von 2)

a)	225-235°	200-210°
b)	235-245°	210-220°
c)	245-250°	220-225°

Frakionierung von 3)

a)	240-255°	215-230°
b)	255-265°	230-245°

} gelbe Öle, noch stark ungesättigt.

Sämtliche Frakionen wurden analysiert:

1) 0,1254 g gaben 0,4067 g CO_2 u. 0,1202 g H_2O. C 88,45; H 10
2a) 0,1186 g " 0,3846 g CO_2 " 0,1176 g H_2O. C 88,44; H 11
2b) 0,1236 g " 0,3993 g CO_2 " 0,1231 g H_2O. C 88,11; H 11
2c) 0,1447 g " 0,4677 g CO_2 " 0,1432 g H_2O. C 88,15; H 11
3a) 0,1380 g " 0,4416 g CO_2 " 0,1360 g H_2O. C 87,28; H 11
3b) 0,1236 g " 0,3945 g CO_2 " 0,1194 g H_2O. C 87,05; H 10

Eine Betrachtung der Analysenresultate im Vergleich zu den Formeln der ev. entstandenen Kohlenwasserstoffe (siehe Seite 49) zeigt, dass die Kohlenwasserstoffe erstens nicht völlig hydriert sind, zweitens noch Sauerstoff enthalten. Es sind also entweder noch OH-Gruppen vorhanden,

1) Helv. 7, 59 (1924).

oder sie sind durch unverseifte Ester verunreinigt. Deshalb wurde Fraktion 3 b) nochmals mehrere Stunden lang mit methylalkoholischem Kali gekocht, dann sorgfältig entsäuert, nachhydriert und destilliert.

0,1259 g Substanz gaben 0,4027 g CO_2 und 0,1258 g H_2O

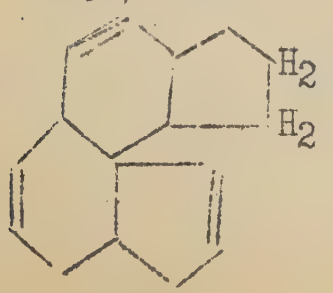
Gefunden C 87,23 H 11,18.

Die Analyse ergibt im Vergleich zur ersten zwar 0,18 % C und 0,37 % H mehr, es müssen aber doch noch 1,5 % Sauerstoff im Molekül enthalten sein.

Während die Summen der Prozentzahlen der mittleren Fraktionen näher an 100 herankommen, weichen die tiefsiedenden, die hochsiedenden und besonders die Wasserdampfdestillate erheblich ab.

Die erhaltenen Verbrennungsresultate sind zu verschieden von den Analysenwerten einiger Kohlenwasserstoffe, die möglicherweise in Betracht kommen könnten, als dass sich irgendwelche Schlüsse über das Vorhandensein derartiger Körper ziehen liessen. Nur die Analyse des ungesättigten Öls 1 a ß stimmt mit den, für den Körper $C_{19}H_{26}$ berechneten Werten einigermaßen überein. Von FÜRTH und LENK[1] fanden ganz ähnliche Werte für das mit überhitztem Wasserdampf flüchtige Öl, das sie durch thermische Zersetzung der Cholsäure bei Atmosphärendruck erhalten hatten. Es erscheint jedoch viel wahrscheinlicher, dass das Kohlenwasserstoffgemisch dieser Fraktion zufällig diese Zusammensetzung besaß und so das Vorhandensein des Körpers $C_{19}H_{26}$ vortäuschte.

Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{26}$ (254)



Berechnet: C 89,69; H 10,31

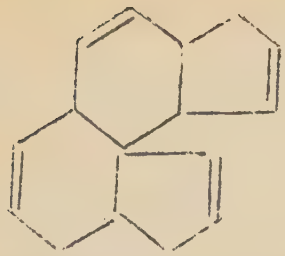
Gefunden : C 89,30; H 10,24

v.FÜRTH u.LENK: C 89,05; H 10,47

---

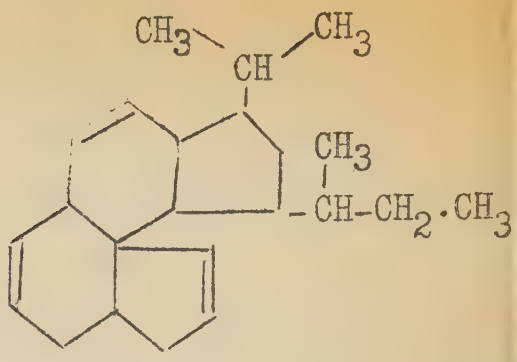
1) Bioch.26, 406 (1910).

Die Formeln einiger anderer Kohlenwasserstoffe wären:



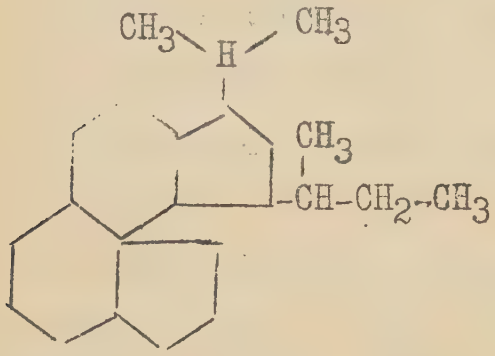
Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{18}$

Berechnet: C 91,37; H 8,63



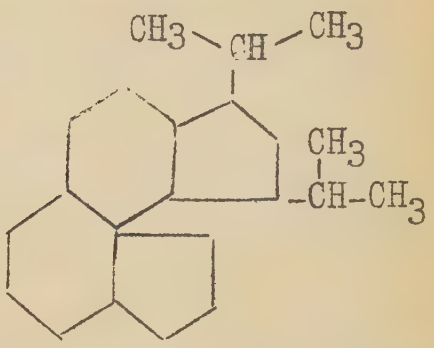
Norcholatrien $C_{23}H_{34}$ (310)

Berechnet: C 88,95; H 11,05



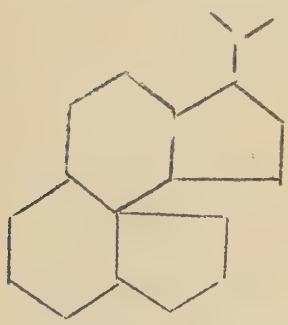
Norcholan $C_{23}H_{40}$ (316)

Berechnet: C 87,26; H 12,75



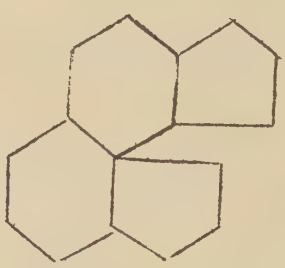
Bisnorcholan $C_{22}H_{38}$ (302)

Berechnet: C 87,30; H 12,66



Kohlenwasserstoff $C_{19}H_{32}$ (260)

Berechnet: C 87,60; H 12,40



Kohlenwasserstoff $C_{16}H_{26}$ (218)

Berechnet: C 87,99; H 12,01

Die bei der thermischen Zersetzung der Cholsäure unter vermindertem Druck entstehenden unverseifbaren Neutralkörper dürften im Wesentlichen aus Kohlenwasserstoffen, ähnlich den soeben beschriebenen, bestehen. Daneben sind in geringer Menge hydroxylhaltige Körper und niedrigere Spaltstücke vorhanden.

LEBENSLAUF.

Ich, Hans Volker WIEDERSHEIM, wurde am 21.10.1903 zu Freiburg i/Br. als Sohn des Arztes Dr.W.Wiedersheim geboren. In Frankfurt a.M. besuchte ich die Sachsenhäuser Oberrealschule, bestand dort im Frühjahr 1921 die Reifeprüfung und widmete mich dann dem Studium der Chemie an der Universität Frankfurt a.M., wo ich im Sommer 1923 das erste Verbandsexamen ablegte. Dann bezog ich die Universität Freiburg i/Br., wo ich im Januar 1925 das Doktorandum bestand und eine Doktorarbeit bei Herrn Geheimrat Professor Dr.H.WIELAND begann, die im Herbst 1925 an der Universität München fortgesetzt und im März 1927 beendet wurde.